

Aus der Klinik für Kinderkardiologie
Deutsches Herzzentrum München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. John Hess, Ph.D.)

**Mittel- bis langfristiger Verlauf nach
Ballonvalvuloplastie bei Neugeborenen mit
hochgradiger valvulärer Pulmonalstenose**

vorgelegt von
Steffen Kallsen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Professor Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.
2. Univ.-Prof. Dr. R.M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 30.03.2007 bei der technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 24.10.2007 angenommen.

Danksagungen:

Zuallererst möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Professor Hess für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit, diese Dissertation auch nach meiner Facharztzeit in Landshut fertig zu stellen, bedanken.

Mein größter Dank gilt meinem geduldigen und stets hilfsbereiten Betreuer PD Dr. med. Andreas Eicken, ohne den die Vollendung nie möglich gewesen wäre.

Für Beratung in echokardiographischen Fragen gilt mein Dank PD Dr. med. Manfred Vogt und PD Dr. med. Michael Hauser. Ein herzliches Dankeschön an Herrn Dr. Walter Sebening und Herrn Dr. med. Thomas Genz aus dem Herzkatheterlabor für die Bereitstellung der Daten aus ihren Herzkatheteruntersuchungen.

Es haben mich einige Freunde und Bekannte während der Arbeit an der Dissertation mit Hingabe und aufmunternden Worten begleitet. Ihnen allen sei in der Reihenfolge ihres Auftretens ein ganz lieber Dank ausgesprochen: Gudrun, Horst, Löli, Wilma, Daniel, Julian, Anne und Oliver.

Besonders dankbar bin ich meiner Frau Conny für ihre Liebe, das wiederholte Korrekturlesen, und ihre nicht enden wollenden Anfeuerungen.

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungen	7
1. Einleitung	8-17
1.1. Definitionen	8
1.2. Morphologie	9-10
1.2.1. Pulmonalklappe und Pulmonalarterie	9
1.2.2. Rechter Ventrikel und Trikuspidalklappe	10
1.3. Hämodynamik	11-12
1.3.1. milde Pulmonalklappenstenose	11
1.3.2. moderate Pulmonalklappenstenose	11
1.3.3. kritische und schwere Pulmonalklappenstenose	12
1.4. Natürlicher Verlauf	12
1.5. Diagnose	13-14
1.5.1. Klinische Untersuchung	13
1.5.2. Elektrokardiogramm	14
1.5.3. Röntgen-Thorax	14
1.5.4. Echokardiographie	14
1.5.5. Herzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie	14
1.6. Therapie	15-16
1.6.1. Initialtherapie eines Neugeborenen mit hochgradiger valvulärer Pulmonalstenose	15
1.6.2. Operative Therapie	15
1.6.3. Ballonvalvuloplastie	15-16
1.6.4. Indikationsstellung zu Therapie bei Neugeborenen mit valvulärer Pulmonalstenose	16
1.7. Problemstellung	17
2. Methoden	18-23
2.1. Einschlusskriterien	18
2.2. Patientenkollektiv	18
2.3. Diagnostik	19-20
2.3.1. Echokardiographie	19
2.3.1.1. 2d-Echokardiographie	19

2.3.1.2. Farbdopplerechokardiographie	19
2.3.1.3. pw- und cw- Dopplerechokardiographie	19-20
2.3.2. Herzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie	20-21
2.4. Intervention durch Ballonvalvuloplastie	22
2.5. Statistik	23
3. Ergebnisse	24-38
3.1. Ballonvalvuloplastie	24-29
3.1.1. Verlauf RVP: AoP	24-25
3.1.2. Verlauf Druckgradient RV/PA	25
3.1.3. Ratio Ballon- zu Pulmonalklappendiameter (Ballon:PV Ratio)	26
3.1.4. Dimensionen der rechtskardialen Klappen	27-28
3.1.4.1. Dimensionen der Pulmonalklappe	27-28
3.1.4.2. Dimensionen der Trikuspidalklappe	28
3.1.5. Komplikationen und Todesfälle	29
3.2. Frühpostinterventionelle Phase	30
3.2.1. Dauer der Beatmung	30
3.2.2. Dauer der Prostaglandingabe	30
3.2.3. Dauer der Hospitalisierung	30
3.3. Letzte klinische Kontrolle	31-35
3.3.1. Verlauf Druckgradient RV/PA	31-32
3.3.2. Pulmonalklappeninsuffizienz	33
3.3.3. Trikuspidalklappeninsuffizienz	34-35
3.3.4. Elektrokardiogramm	35
3.3.5. körperliche Belastbarkeit	35
3.3.6. Spätkomplikationen	35
3.4. Klinischer Verlauf der Patienten	36-38
3.4.1. Flowchart	36-38
3.3.1.1. Verlauf von 41 Patienten nach adäquat durchführbarer erster Valvuloplastie	36-37
3.4.1.2. Verlauf von 8 Patienten, die keine adäquate Valvuloplastie erhielten	37-38
3.4.2. Kaplan Meier Kurve: Freiheit von einem zweitem Eingriff	38

4. Diskussion	39-48
4.1. Studienablauf	39
4.2. Ergebnisse der Valvuloplastie	39-44
4.2.1. Ursachen der Re-Valvuloplastie	39-40
4.2.2. Ursachen der Operationen	41
4.2.2.1. technische Probleme in der Anfangszeit der Ballonvalvuloplastie	41
4.2.2.2. Operation bei nicht adäquater Valvuloplastie	41
4.2.2.2.1. Dysplastische Pulmonalklappe und Infundibulumstenose	42-43
4.2.2.2.2. Reduzierte rechtsventrikuläre Compliance und Infundibulumstenose	43
4.2.2.2.3. Hypoplasie der rechten Ventrikels	43-44
4.2.2.3. Operation im Langzeitverlauf nach erfolgreicher Valvuloplastie	44
4.3. Vergleich mit Ergebnissen bei primär operativer Therapie	45
4.4. Pulmonalklappeninsuffizienz	46-48
4.4.1. Häufigkeiten und Ausprägung	46-47
4.4.2. Vergleich zu kongenitaler Pulmonalklappeninsuffizienz und zu Pulmonalklappeninsuffizienz nach Fallot Korrektur	47
4.4.3. Implikationen für Kontrolluntersuchungen	47-48
4.5. Trikuspidalklappeninsuffizienz	48
5. Zusammenfassung	49-50
6. Patientenlisten	51-59
6.1. allgemeine Patientendaten	51
6.2. Valvuloplastie	52
6.3. Kontrolluntersuchung	53
6.4. Einzelbeschreibungen der Patienten, die einen zweiten Eingriff benötigten	54-59
6.4.1. 6 Patienten, die zwei oder mehr Valvuloplastien erhielten	54-55
6.4.2. 12 Patienten, die operiert wurden	56-59
7. Literaturverzeichnis	60-70
8. Abbildungsverzeichnis	71

9. Tabellenverzeichnis	71
10. Lebenslauf	72

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AoP	Druck in der Aorta
ASD II	Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp
Ballon:PV-Ratio	Verhältnis zwischen Ballon- zu Pulmonalklappendiameter
BAS	Body Area Surface
bzw.	beziehungsweise
EKG	Elektrokardiogramm
Gradient RV/PA	Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie
iRSB	inkompletter Rechtsschenkelblock
NHS-2	Second Natural History Study of Congenital Heart Defects
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonalarterie
OP	Operation
PFO	persistierendes Foramen ovale
PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
PS	Pulmonalstenose
PV	Pulmonalklappe (pulmonary valve)
Re-VP	Re-Valvuloplastie
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	rechter Ventrikel
RV-PA Conduit	Conduit zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie
RVP	Druck im rechten Ventrikel
RVP:AoP	Verhältnis zwischen Druck im rechten Ventrikel und Aorta
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TV	Trikuspidalklappe (tricuspid valve)
VP	Valvuloplastie

1. Einleitung

1.1. Definitionen:

1.1.1. Isolierte Pulmonalklappenstenose

Die isolierte Pulmonalklappenstenose beschreibt erstmals 1761 John Baptist Morgagni von Padua.⁶³ Sie wird zu den Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes gezählt und ist meistens rein valvulär, seltener valvulär und infundibulär bedingt.¹⁰ Sie hat eine Häufigkeit von ca. 8-10% der angeborenen Herzfehler.^{2,66,92}

1.1.2. Schweregrade/Klassifikationen

Tabelle 1 Schweregrade der valvulären Pulmonalstenose

	Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie (ΔP RV/PA) in mmHg	A= Klappenöffnungsfläche in cm^2/m^2 Körperoberfläche
Grad I unbedeutend/trivial	<25	1,0-2,0
Grad II mild/leicht	25-49	<1,0
Grad III moderat/mäßig	50-79	<0,5
Grad IV schwer/ausgeprägt	>80	<0,25

1.1.3. Kritische Pulmonalklappenstenose

Abzugrenzen ist die kritische Pulmonalklappenstenose des Neugeborenen. Diese ist definiert durch eine hochgradige valvuläre Stenose, wobei der rechtsventrikuläre Auswurf in die Pulmonalarterie stark reduziert ist und der pulmonale Blutfluß über einen offenen Ductus arteriosus Botalli aufrecht erhalten werden muss und durch dessen Weite bestimmt ist.⁸¹

Eine weitere Einteilung des Schweregrades über den Druckgradienten oder die Klappenöffnungsfläche ist nicht sinnvoll. Es erfolgt aufgrund des weit offenen Ductus arteriosus Botalli ein Druckangleich zwischen Pulmonalarterie und Aorta thoracalis. Die Klappenöffnungsfläche ist bei allen betroffenen Neugeborenen stark reduziert.

1.2. Morphologie

In der Literatur wird eine je nach Schweregrad der valvulären Stenose variierende Morphologie der Pulmonalklappe sowie der Strukturen des rechten Ventrikels beschrieben. Es besteht dabei zusätzlich eine Variabilität innerhalb der Entwicklung der Pathologie je nach Lebensalter.

1.2.1. Pulmonalklappe und Pulmonalarterie

Die milderen Formen haben oft normal entwickelte Taschenklappen, die an den deutlich erkennbaren Kommissuren partiell verwachsen sind, die freien Ränder erscheinen verdickt. Ungefähr 20% der Kinder mit valvulärer Pulmonalstenose haben eine bikuspidale Klappe.⁴¹

In ca. 5-15% der Fälle liegt eine dysplastische Klappe der Stenose ursächlich zugrunde. Morphologisch stellen sich verdickte, verkürzte und immobile Taschenklappen dar. Die Obstruktion beruht hier auf der Unbeweglichkeit, die Kommissuren sind in der Regel nicht fusioniert. Die Klappe ist oft bikuspid.^{37,46,54}

Der Durchmesser des Klappenannulus sind in der Regel normal oder nur gering reduziert. Ein schmaler Klappenannulus ist oft mit einer dysplastischen Klappe assoziiert.^{46,79}

Bei den hochgradigen valvulären Stenosen ist die Klappe fibrös-konisch oder domförmig konfiguriert mit 2-4 Segeln, die an den Kommissuren fusioniert sind. Es verbleibt ein zentrales Restostium, das oft nur wenige Millimeter umfasst.^{18,79,85}

Der Pulmonalarterienstamm ist oft im Sinne einer poststenotischen Dilatation, welche sich bis in die linke Pulmonalarterie fortsetzen kann, erweitert. Diese scheint durch die Richtung des hochfrequenten Flusses des vom rechten Ventrikel durch die stenotische Klappe ausgeworfenen Blutes bedingt zu sein.^{20,76} Die pulmonale Perfusion erfolgt bei Kindern mit kritischer Pulmonalklappenstenose hauptsächlich retrograd über einen offenen Ductus arteriosus Botalli.⁸⁰

1.2.2. Rechter Ventrikel und Trikuspidalklappe

In der Regel liegt ein tripartider rechter Ventrikel mit Einlass-, trabekularisiertem Anteil und infundibulärem Auslassanteil vor.^{9,80} Bei einer milden Stenose kann man in der Regel einen morphologisch normalen rechten Ventrikel finden. Mit zunehmendem Stenosegrad kommt es zu Myokardhypertrophie und zunehmender Trabekularisierung. Im Bereich des Infundibulums kann sich daraus sekundär eine subvalvuläre Obstruktion entwickeln. Bei hochgradiger Stenose besteht die Gefahr, dass diese infundibuläre Komponente auch nach Beseitigung der valvulären Enge persistiert.¹²

Das Volumen des rechten Ventrikels ist in der Regel normal, bei ca. 15% aller Kinder mit unterschiedlicher Ausprägung reduziert. Bei Myokardhypertrophie kommt es zu einem funktionell reduzierten Ventrikelvolumen. Bei Neugeborenen mit kritischer Pulmonalstenose beschreiben zwei Studien, dass bis zu 50% der betroffenen Kinder ein reduziertes Ventrikelvolumen aufweisen können.^{12,45}

Das interventrikuläre Septum deviiert gerade bei höhergradigen Stenosen nach links und kann das Lumen des linken Ventrikels einengen.⁷⁹ Dadurch kann die systolische Funktion des linken Ventrikels beeinträchtigt sein.

Die Trikuspidalklappe ist gewöhnlich morphologisch normal aufgebaut. Eine milde Regurgitation kann sich entwickeln, im Falle eines Rechtsherzversagens kann diese auch höhergradig sein. Neugeborene mit hochgradiger Pulmonalstenose haben in der Regel eine ausgeprägte Trikuspidalklappeninsuffizienz, die nach erfolgreicher Therapie zumeist deutlich rückläufig ist.¹² Die Trikuspidalklappe ist bei Neugeborenen mit kritischer Pulmonalstenose und hypoplastischem rechten Ventrikel oft ebenfalls hypoplastisch angelegt.⁷⁷

1.3. Hämodynamik

1.3.1. Milde Pulmonalklappenstenose

Bei einer milden Pulmonalklappenstenose besteht ein nur geringer Druckgradient über der Pulmonalklappe. Es werden nur leicht erhöhte rechtsventrikuläre Drücke, eine fehlende oder geringe Ventrikelhypertrophie bei normaler Ventrikelfunktion beobachtet.⁸¹

1.3.2. Moderate Pulmonalklappenstenose

Die Klappenöffnungsfläche ist bei moderaten Pulmonalklappenstenosen variabel reduziert. Bei noch ausreichender Klappenöffnungsfläche kann der rechte Ventrikel eine normale Auswurfleistung erreichen und damit für einen ausreichenden pulmonalen Blutfluss sorgen. Der Spontanverschluss des Ductus arteriosus Botalli bleibt ohne Konsequenz.⁸² Mit zunehmender Aktivität des Neugeborenen steigt der Bedarf an Herzzeitvolumen und somit der pulmonale Blutfluss. Damit muss der systolische Druckgradient über der Pulmonalklappe und damit der rechtsventrikuläre Druck gemäß der Formel von Gorlin und Gorlin²⁹ steigen um einen erhöhten Fluss aufrechtzuerhalten:

$\Delta P = (Q/44,5 \times A)^2$ wobei ΔP die Druckdifferenz zwischen rechtem Ventrikel und der Pulmonalarterie und Q der Blutfluss über der Klappenöffnungsfläche A ist.

Je nach Ausmaß der valvulären Stenose entwickelt sich zusätzlich eine dynamische infundibuläre Stenose bei Zunahme der Hypertrophie.^{38,52}

Die Compliance des rechten Ventrikels ist je nach Ausmaß der Hypertrophie reduziert. Dies bedingt durch die reduzierte diastolische Funktion des rechten Ventrikels eine erschwerte Ventrikelfüllung und führt zu erhöhten rechtsatrialen Drücken. Konsekutiv nimmt bei Vorliegen einer Vorhoflücke der Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene zu und die Sauerstoffsättigung des systemarteriellen Blutes ab. Bei fehlender interatrialer Verbindung entwickelt sich im Verlauf eine Rechtsherzinsuffizienz mit den entsprechenden klinischen Symptomen wie Hepatomegalie, Einflusstauung, Aszites und peripheren Ödemen.

1.3.3. Kritische und schwere Pulmonalklappenstenose

Bei Neugeborenen mit kritischer oder schwerer Pulmonalstenose ist die antegrade Auswurfleistung des rechten Ventrikels stark reduziert. Postnatal fällt der rechtsventrikuläre Druck aufgrund der hohen Nachlast nicht ab, wobei der rechtsventrikuläre Druck proportional zum Ausmaß der Stenose ist. Häufig werden suprasystemische Drücke im rechten Ventrikel gemessen. Es kommt im folgenden zu einer progredienten Hypertrophie. Die Compliance des rechten Ventrikels ist bei ausgeprägter Hypertrophie reduziert, mit der Folge erhöhter

rechtsatrialer Drücke und bei Vorliegen einer interatrialen Verbindung der Zunahme des Rechts-Links-Shuntes auf Vorhofebene.⁸²

Ein adäquater pulmonaler Blutfluss ist von der Weite des offenen Ductus arteriosus Botalli abhängig. Das Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Blutfluss bestimmt das Ausmaß der Oxygenierung, beziehungsweise den Grad der Zyanose. Bei Verschluss des Ductus arteriosus Botalli nimmt der pulmonale Blutfluss ab und es entwickelt sich eine Hypoxämie. Die zentrale Hypoxämie beruht auf dem zunehmenden Rechts-Links-Shunt auf Atriemebene über das Foramen ovale, beziehungsweise ASD II, da der pulmonalvenöse Rückfluss in den linken Vorhof und damit der linksatriale Druck abnimmt.

Zusätzlich entwickelt sich eine periphere Zyanose durch die erhöhte Sauerstoffausschöpfung in den Geweben mit der Folge einer erhöhten arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Als Folge sinkt die systemvenöse und konsekutiv die systemarterielle Sauerstoffsättigung nach Durchmischung im linken Atrium.

Kann der pulmonale Blutfluss und die periphere Sauerstoffversorgung nicht aufrecht erhalten werden, steigt die Mortalität und beträgt bei Herzversagen und Gewebshypoxämie nahezu 100%.^{12,26}

1.4. Natürlicher Verlauf

Die Mortalität in der Patientengruppe der Neugeborenen mit hochgradiger Pulmonalklappenstenose ist ohne Therapie sehr hoch. Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt nur wenige Wochen, die meisten Kinder versterben innerhalb der Neugeborenenperiode nach Verschluss des Ductus arteriosus Botalli.²⁶ Klinisch fallen diese Kinder innerhalb der ersten zwei Lebenswochen mit einer zunehmenden Zyanose und Herzinsuffizienz auf.^{12,59}

1.5. Diagnostik

1.5.1. Klinische Untersuchung

30-40% der Neugeborenen mit hochgradiger Pulmonalstenose sind klinisch unauffällig bei der ersten postnatalen Untersuchung.^{20,42} Mit Verschluss des Ductus arteriosus Botalli sowie zunehmender Dauer der Ausflusstraktobstruktion entwickeln sich dann Zeichen der Herzinsuffizienz und eine zunehmende Zyanose wird sichtbar. Neugeborene mit hochgradiger Pulmonalstenose sind oftmals kritisch krank, berührungsempfindlich, tachypnoeisch und präsentieren sich durch eine, je nach Ausmaß des Rechts-Links-Shuntens auf Vorhofebene, unterschiedlich ausgeprägte Zyanose.⁵⁹

Der Auskultationsbefund einer kritischen Pulmonalklappenstenose des Neugeborenen unterscheidet sich von dem eines älteren Kindes mit höhergradiger Stenose. Bei dem nur geringem antegraden Fluß über die stenotische Klappe steht weniger das systolische Austreibungsgeräusch im Vordergrund. Der erste Herzton ist unauffällig akzentuiert, der zweite Herzton erscheint singulär, es ist nur das aortale Segment zu hören. Über dem linken oberen Sternalrand hört man ein systolisches bis systolisch-diastolisches Strömungsgeräusch des offenen Duktus, über dem 3. ICR am rechten Sternalrand ein hochfrequentes Decrescendo-Systolikum der Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Bei älteren Kindern mit Pulmonalklappenstenose, ebenso bei Kindern mit Restgradienten nach erfolgter Therapie ergibt das Austreibungsgeräusch über der Stenose einen typischen Auskultationsbefund. Der erste Herzton ist unauffällig akzentuiert, der zweite Herzton gespalten. Das aortale Segment des zweiten Herztons ist prominent, das pulmonale Segment mit zunehmendem Stenosegrad abgeschwächt. Die Spaltung nimmt mit zunehmenden Stenosegrad zu. Nach einem systolischem Click ist ein spindelförmiges Systolikum auskultierbar mit Punctum maximum über dem 2. ICR links parasternal. Das Maximum des Geräusches liegt bei höhergradigen Stenosen später in der Systole als bei leichteren Stenosen.

1.5.2. Elektrokardiographie (EKG)

Es finden sich Zeichen der Belastung des rechten Atriums und der Hypertrophie des rechten Ventrikels. P dextroatriale in Abhängigkeit vom Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz, Zeichen der Rechtshypertrophie mit qR, QR mit überhöhten R-Zacken in V1 und rS mit tiefen S-Zacken in V5/6 und Verspätung des oberen Umschlagpunktes rechts präkordial. Eine Positive T-Welle ist bei Neugeborenen jenseits des dritten Lebensstages abzuleiten.

1.5.3 Röntgen Thorax

Charakteristisch für die Pulmonalklappenstenose ist die poststenotische Dilatation des Pulmonalsegmentes. Die periphere Lungengefäßzeichnung ist im allgemeinen normal, kann bei Herzinsuffizienz und Zunahme des Rechts-Links-Shuntes auf Atriemebene reduziert sein. Bei geringen und mäßiggradigen Stenosen ist die Herzsilhouette oft normal konfiguriert. Neugeborene mit kritischer Pulmonalklappenstenose haben typischerweise eine Verbreiterung des rechten Randes der Herzsilhouette durch Dilatation des rechten Atriums.

1.5.4. Echokardiographie

Die Echokardiographie mit 2D-, Doppler- und Farbdopplerechokardiographie ist die Methode der Wahl zur anatomischen und hämodynamischen Diagnostik einer valvulären Pulmonalstenose. Bei der Diagnosestellung hat sie die Herzkatheteruntersuchung abgelöst. Über Details informiert das Kapitel 2.3.1.

1.5.5. Herzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie

Die Angiokardiographie wird zur invasiven Evaluierung und Therapie mit Ballonvalvuloplastie eingesetzt. Diese diagnostischen Instrumente werden in Kapitel 2.3. genauer beschrieben.

1.6. Therapie

1.6.1. Initialtherapie eines Neugeborenen mit hochgradiger valvulärer Pulmonalstenose

Bei hochgradiger Pulmonalklappenstenose im Neugeborenenalter mit Duktusabhängigkeit ist eine Sicherstellung der pulmonalen Perfusion über die medikamentöse Eröffnung und Offenhalten des Duktus arteriosus Botalli mit Prostaglandin E notwendig.^{23,66,68} Erstmals beschreiben Elliot et al 1975 diese Art der Therapie.¹⁹ Die Sicherstellung der pulmonalen Durchblutung via Ductus arteriosus Botalli dient zur Stabilisierung und zeitlichen Überbrückung bis zur weiteren katheterinterventionellen oder operativen Therapie. Sie ist keine Langzeitoption, da nicht unbeträchtliche Nebenwirkungen auftreten können. Dazu gehören Beeinträchtigung des Kreislaufes mit zunehmender Tachykardie und Verminderung des systemarteriellen Blutdruckes durch periphere Vasodilatation, Apnoen, Hypersekretion, Fieber, neurologische Symptome, Nierenversagen, und Blutbildveränderungen.⁹² Bei bestehendem Windkesselleck durch den Links-Rechts-Shunt auf Duktusebene kann das Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis steigen.

Kreislaufunterstützende Maßnahmen wie intravenöse Volumengaben können notwendig sein. Kritisch kranke Neugeborene benötigen in den meisten Fällen eine kontrollierte mechanische Beatmung.

1.6.2. Operative Therapie

Vor Einführung der Ballonvalvuloplastie war die Operation die Therapie der Wahl. Heute ist sie nur den Kindern vorbehalten, bei denen besondere anatomische und hämodynamische Verhältnisse vorliegen und eine interventionelle Therapie allein nicht ausreicht.

1.6.3. Ballonvalvuloplastie

Das Grundprinzip der perkutanen transluminalen Angioplastie mit Ballonkathetern von definierter Größe beschreiben Andreas Grüntzig et al Mitte der 1970er Jahre.^{32,33} Aufbauend auf diesen Arbeiten werden spezielle Interventionskatheter entwickelt und erstmals 1979 von B.K. Semb und Kollegen die interventionelle Sprengung der Pulmonalklappe mit einem Ballonkatheter bei einem Erwachsenen mit angeborener Pulmonalstenose erfolgreich durchgeführt.⁸⁶ Im Jahre 1982 gelingt der Gruppe um Jean S. Kan bei einem achtjährigen Kind eine Dilatation einer stenotischen Pulmonalklappe durch Füllen eines Ballons innerhalb der Klappenebene.⁴⁰ Seitdem werden durch fortschreitende Weiterentwicklung die technischen Voraussetzungen verbessert und die Ballonvalvuloplastie gilt als Therapie der ersten Wahl bei isolierter Pulmonalklappenstenose im Kindesalter.^{57,75,94} Mit zunehmender

Erfahrung und Entwicklung entsprechender Interventionskatheter können auch bei Neugeborenen gute Ergebnisse erreicht werden. Die Resultate der Ballondilatation sind auch im Vergleich zum operativen Vorgehen hervorragend und zeigen ein geringes Risiko für schwerwiegende Komplikationen.^{34,41,48,57,75,89,94}

1.6.4. Indikationsstellung zur Therapie bei Neugeborenen mit valvulärer Pulmonalstenose

Bei Neugeborenen mit hochgradiger Pulmonalklappenstenose stellt sich die Indikation aus der Diagnose und dem entsprechenden klinischen Bild. Wie der natürliche Verlauf dieses Herzfehlers zeigt, beträgt die Lebenserwartung ohne Therapie nur wenige Tage bis Wochen. (siehe Kapitel 1.4.)

1.7.Problemstellung

Es soll gezeigt werden, dass die Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe auch im Neugeborenenalter eine sichere und erfolgreiche Therapie unter Beachtung der individuellen anatomischen Voraussetzungen ist.

Die Studie beschreibt den mittel- bis langfristigen Verlauf nach Ballonvalvuloplastie als initiale Therapie bei 49 konsekutiven Neugeborenen mit hochgradiger valvulärer Pulmonalstenose. Dazu wird eine standardisierte echokardiographische Untersuchung durchgeführt, ein Elektrokardiogramm in Ruhe aufgezeichnet und eine Anamnese über die aktuelle körperliche Belastbarkeit erhoben. Die unmittelbar und im Verlauf erhobenen Untersuchungsergebnisse werden mit den Ergebnissen von drei maßgeblichen Studien über Neugeborene mit hochgradiger Pulmonalklappenstenose aus dem Jahre 1995 verglichen.^{13,30,90} Es wird ein Vergleich mit den postoperativen Ergebnissen, dokumentiert in der Second Natural History Study of Congenital Hearts Defects 1993, vorgenommen.³⁴ Es soll die Frage beantwortet werden, ob es Patienten mit besonders hohem Risiko für eine nicht erfolgreiche Ballonvalvuloplastie gibt, sowie die Rolle der Pulmonalklappeninsuffizienz für den Langzeitverlauf diskutiert werden.

2. Methoden

2.1. Einschlusskriterien in die Studie

- Neugeborene mit hochgradiger isolierter valvulärer Pulmonalstenose
- Mindestens systemischer systolischer Druck im rechten Ventrikel
- Tripartider rechter Ventrikel
- Ballonvalvuloplastie als initiale Therapie im Neugeborenenalter

2.2. Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom Januar 1986 bis zum Juni 2003 erhalten 59 konsekutive Neugeborene bei hochgradiger valvulärer Pulmonalstenose eine primäre Ballonvalvuloplastie. 49 Patienten werden in die Studie gemäß der Einschlusskriterien aufgenommen. Bei den übrigen 10 Neugeborenen liegt der rechtsventrikuläre systolische Druck deutlich unter dem in der Aorta gemessenem Systemdruck. Sie erfüllen damit nicht die Einschlusskriterien.

Das Geschlechterverhältnis ist weiblich zu männlich 1:2 (16 weiblich, 33 männlich). Die Patienten sind dem Gestationsalter entsprechend eutroph entwickelt und haben ein Körpergewicht zwischen 2,10 und 4,50 kg, im Median 3,30 kg, die Körperlänge beträgt 44 cm bis 57 cm, im Median 50 cm. Die Valvuloplastie erfolgt bei den Patienten im Alter von 1-25 Tagen, im Median 7 Tage (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Somatische Daten

Geschlecht	weiblich 16 männlich 33	w:m 1:2
Alter in Tagen	1 - 25	median 7
Gewicht in kg	2,10 – 4,50	median 3,30
Länge in cm	44 – 57	median 50

2.3. Diagnostik

2.3.1. Echokardiographie

Das funktionsdiagnostische Instrument der Wahl ist die Echokardiographie. Mit den hochauflösenden 2-D-Darstellungen und den Möglichkeiten der Dopplerechokardiographie kann sowohl Anatomie als auch Hämodynamik zur detaillierten Darstellung kommen.

2.3.1.1. 2-D-Echokardiographie

Die Diagnose wird echokardiographisch gestellt. Durch Darstellung und Messung der anatomischen Größenverhältnisse, Beschreibung der intrakardialen Morphologie sowie der großen Arterien können alle notwendigen Informationen nichtinvasiv gewonnen werden. Das rechte Atrium und der rechte Ventrikel sowie die rechtsseitigen Klappen kommen im apikalen und subkostalen Vierkammerblick und der parasternal kurzen Achse zur Darstellung. Assoziierte kardiale Fehlbildungen werden ausgeschlossen, bzw. dokumentiert.

2.3.1.2. Farbkodierte Dopplerechokardiographie

In der parasternal oder subkostal kurzen Achse kann das Vorhandensein eines antegraden Flusses über die Pulmonalklappe beschrieben werden, ein Aliasing im Klappenbereich gibt indirekte Hinweise auf den Schweregrad der Stenose.

Eine Regurgitation über die Trikuspidalklappe kann semiquantitativ durch die Größe des Farbjets abgeschätzt werden.

Es erfolgt die Darstellung der Shuntrichtung über die persistierenden fetalen Verbindungen auf Atrium- und Duktusebene.

2.3.1.3. cw- und pw-Dopplerechokardiographie

Wird das Dopplermessfenster in den Bereich hinter der Pulmonalklappe gelegt, kann über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung $\Delta P = 4x V_2^2$ der Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterienstamm und damit der Stenosegrad abgeschätzt werden.

Bei Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz wird das Messfenster vor der Klappe in den Regurgitationsjet gelegt. Über die Dopplermessung kann der Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Atrium und somit der Druck im rechten Ventrikel abgeschätzt werden.

Legt man das Messfenster in den Mündungsbereich des Ductus arteriosus Botalli in die Pulmonalarterie können aus dem Flussmuster Aussagen über die hämodynamische Bedeutung des Ductus arteriosus Botalli abgeleitet werden.

2.3.2. Herzkatheteruntersuchung mit Angiokardiographie

Die Untersuchung erfolgt in der Regel beim intubierten und kontrolliert beatmeten Neugeborenen mit laufender Prostaglandin E Infusion. Nach Punktion der Vena femoralis wird eine Schleuse platziert, über welche die weiteren Diagnostik- bzw. Interventionskatheter unter Röntgenkontrolle vorgeschoben werden. Über die Vena cava inferior wird der rechte Vorhof erreicht, über die Trikuspidalklappe der Katheter im rechten Ventrikel platziert.

Bei offenem PFO bzw. Vorliegen eines ASD II können der linke Vorhof und die Mündung der Pulmonalvenen erreicht werden. Über die Mitralklappe kann der linke Ventrikel erreicht werden. Nach Punktion der Arteria femoralis können die arteriellen Drucke gemessen und überwacht werden.

Aus den einzelnen Herzhöhlen und großen Gefäßen werden Blutproben entnommen, um Blutgasanalysen und Sauerstoffsättigungen bestimmen zu können. Über den Katheter erfolgt in den jeweiligen Abschnitten eine Druckmessung. Gelingt es den Katheter über die Pulmonalklappe vorzuschieben kann der invasive Druckgradient zwischen der Arteria pulmonalis und dem rechtem Ventrikel bestimmt werden (siehe Herzkatheterschema in Abbildung 2).



Abbildung 1 Laterale Projektion:
Kontrastmittelinjektion in den rechten Ventrikel

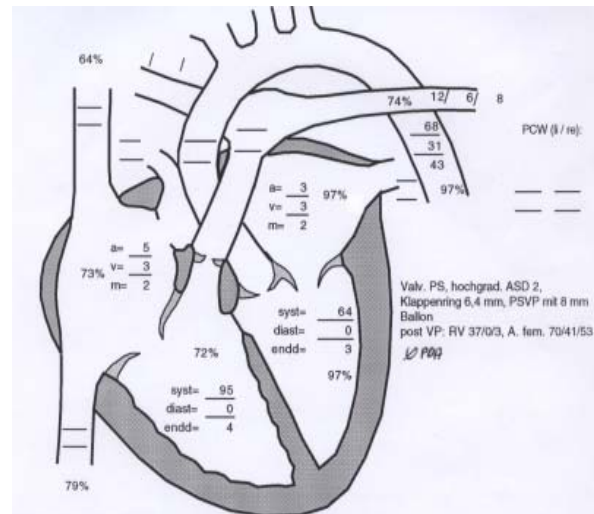


Abbildung 2 Herzkatheterschema

Nach Beendigung der Druckmessungen erfolgt die Angiokardiographie durch Injektion eines Röntgenkontrastmittels in den rechten und linken Ventrikel, gegebenenfalls in die Aorta ascendens. Es erfolgt eine simultane Aufzeichnung in zwei Ebenen von einem digitalen Röntgensschirm-Bildverstärker. Hierbei kommen die Ausmaße des rechten Ventrikels, die Regurgitation über die Trikuspidalklappe sowie der antegrade Fluss über die Pulmonalklappe

zur Darstellung. In der lateralen Projektion werden die Diameter der Pulmonal- und Trikuspidalklappe ausgemessen, dies ist anschaulich in Abbildung 1 dargestellt. Bei Vorliegen eines offenen Ductus arteriosus Botalli sieht man einen Auswasch des Kontrastmittels in dessen Mündungsbereich, sowie bei bidirektionalem Shunt den Abstrom des Kontrastmittels in die Aorta descendens.

Nach Kontrastmittelinjektion in die Aortenwurzel stellen sich der Aortenbogen, die Koronararterien, sowie ein offener Duktus arteriosus, über den das Kontrastmittel in die Lungenarterien abfließt, dar.

2.4. Intervention durch Ballonvalvuloplastie:

Nach Darstellung der hämodynamischen und anatomischen Verhältnisse durch die Angiokardiographie wird versucht über den im Infundibulum liegenden Katheter einen Führungsdraht über die Pulmonalklappe vorzuschieben. Dieser wird bei fehlendem oder kleinem Ductus arteriosus Botalli in einem Pulmonalarterienast platziert. Bei weit offenem Ductus arteriosus Botalli wird der Draht über diesen in die Aorta thoracalis vorgeschoben. Nach zusätzlicher Punktion der Arteria femoralis wird über die gelegte Schleuse ein endoffener Katheter in die Aorta thoracalis vorgeschoben, um über diesen einen Draht mit Schlaufe einzuführen. Mit dieser Schlaufe wird der über den Duktus platzierte Draht gefangen und gesichert (siehe Abbildung 3). Danach wird der endoffene Rechtsherzkatheter entfernt und der eigentliche Interventionskatheter über den Draht vorgeschoben.

Der Ballon wird in der Pulmonalklappe platziert und im Folgenden manuell mit einer Mischung aus Kontrastmittel und isotoner Kochsalzlösung gefüllt. Dabei wird die Taillierung des Ballons im Bereich der stenotischen Klappe sichtbar. Unter Beachtung der aktuellen Vitalparameter und der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung wird der Katheter kurz gefüllt bis die Taillierung verschwunden ist (siehe Abbildung 4).

Nach Entfernen des Interventionskatheters werden dann erneut über einen endoffenen Katheter Druckmessungen in den einzelnen Herzabschnitten durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Injektion von Kontrastmittel in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt, um das Interventionsergebnis zu dokumentieren.

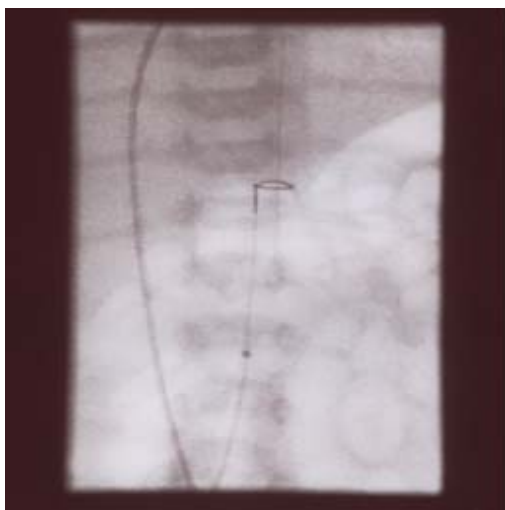


Abbildung 3
Einfangen des Interventionskatheters

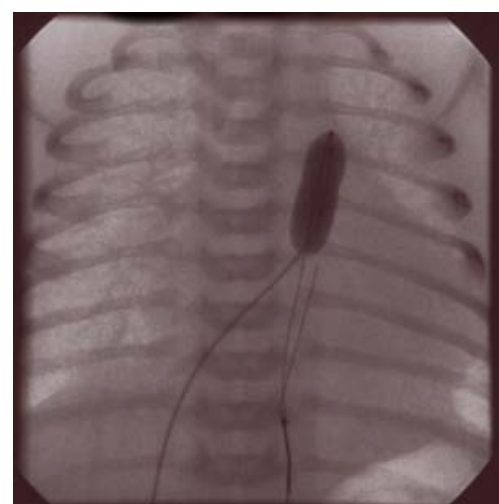


Abbildung 4
Gefüllter Interventionsballon über der
Pulmonalklappe mit leichter Taillierung

2.5. Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die Mittelwerte als arithmetischer Median und Standardabweichung der Einzelwerte ausgedrückt. Dafür wurde die statistische Software „StatView“ (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, California, USA) und SPSS V10.0.5 (SPSS Inc., Chikago, Illinois 60606, USA) eingesetzt. Statistische Signifikanz wurde ab einem $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Ballonvalvuloplastie:

3.1.1. Verlauf Druckverhältnis rechter Ventrikel zu Aorta (Ratio RVP:AoP)

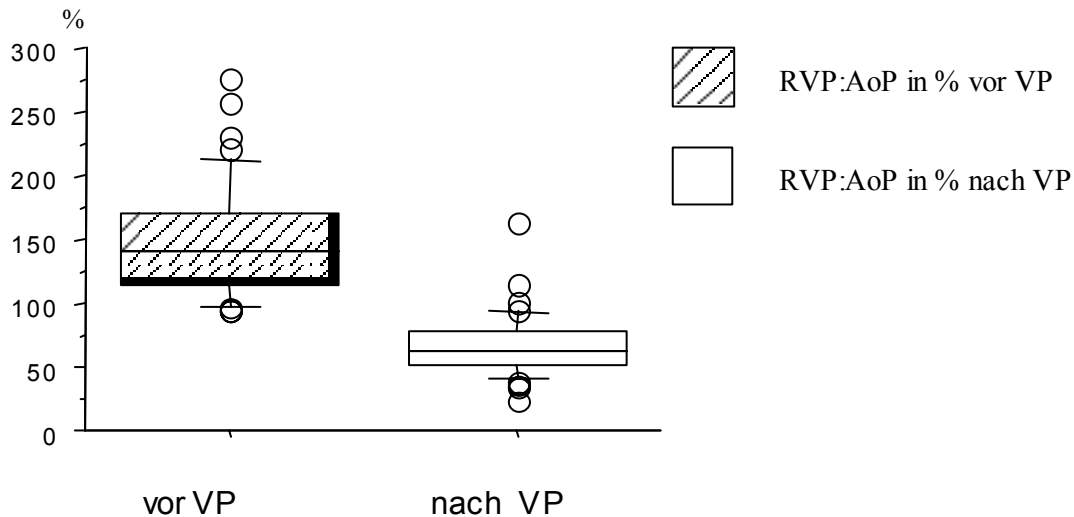


Abbildung 5 RVP:AoP vor und nach Ballonvalvuloplastie

Die invasiv gemessenen systolischen Spitzendrücke im Bereich des rechten Ventrikels und im Bereich der Aorta descendens wurden zueinander ins Verhältnis gesetzt. Alle Patienten hatten vor der Intervention mindestens Systemdruck im rechten Ventrikel.

Abbildung 5 und Tabelle 3 zeigen die mit einem p-Value von $<0,0001$ deutlich signifikante Reduktion des systolischen Druckes im rechten Ventrikel im Verhältnis zum Systemdruck nach Durchführung der Ballonvalvuloplastie. Vor der Intervention lag das Verhältnis im Median bei 180% (96-276%), nach der Valvuloplastie im Median bei 61,9% (24-165%)

Vier Patienten hatten nach Intervention noch systemische oder suprasystemische Drucke im rechten Ventrikel. Drei von diesen Patienten (Patienten 7,19,38) hatten eine dysplastische Pulmonalklappe und wurden alle im Verlauf operiert. (Siehe Kapitel 3.4.2.2.). Ein Patient mit bikuspider Pulmonalklappe erhielt bei verminderter Compliance des rechten Ventrikels noch über 24 Stunden postinterventionell Prostaglandin E Dauertropfinfusion. Er benötigte keine weitere Therapie, bei Entlassung hatte er bei verschlossenem Duktus einen echokardiographischen Gradienten über der Pulmonalklappe von 15 mmHg.

Tabelle 3 RVP: AoP

	Systolischer Druck RV:AO vor Intervention	Systolischer Druck RV:AO nach Intervention
Median in %	180	61,9
Minimum in %	96	24
Maximum in %	276	165
p-Value		<0,0001

3.1.2. Verlauf Druckgradient rechter Ventrikel zu Pulmonalarterie (Grad. RV-PA)

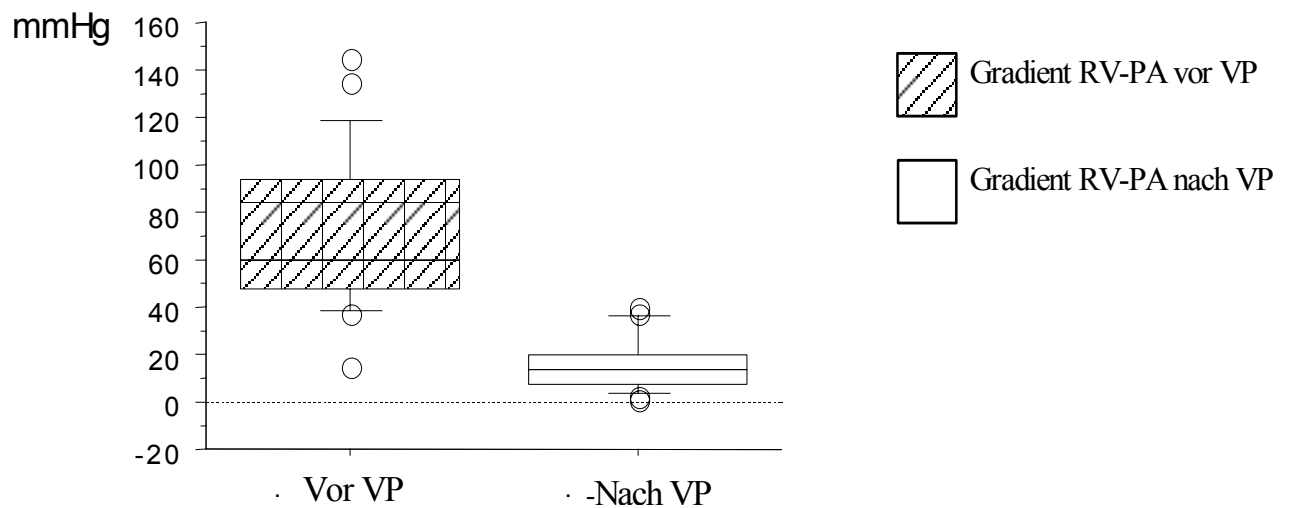


Abbildung 6 Gradient RV/PA vor und nach Ballonvalvuloplastie

Der invasive gemessene Druckgradient über der Pulmonalklappe konnte signifikant ($p < 0,0003$) durch die Valvuloplastie reduziert werden von im Median 60 mmHg (15-145 mmHg) vor der Intervention auf 14 mmHg (13-80 mmHg) direkt nach dem Eingriff (siehe Abbildung 6)

3.1.3. Ratio Ballon- zu Pulmonalklappendiameter (Ballon:PV-Ratio)

In unserem Patientengut gelang es in 61,7% einen Ballonkatheter mit einer Ballon zu Pulmonalklappenratio größer 1,20 zu platzieren. Auffällig war die mit 1,0 niedrigere mittlere Ballon zu Pulmonalklappenratio in der Gruppe der Patienten, die zwar operationsfrei blieben, dennoch eine weitere Intervention benötigten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Ballon:PV-Ratio

Ballon:PV	Alle Patienten n=49	Ohne 2. Eingriff n=27	Re-VP n=8	Operation n=12
Median	1,23	1,29	1	1,25
Minimum	0,25	1,06	0,67	0,25
Maximum	1,6	1,5	1,4	1,6

3.1.4. Dimensionen der rechtskardialen Klappen

Um die Diameter der Pulmonalklappe untereinander vergleichen zu können wurden die an der Körperoberfläche korrigierten z-Scores ermittelt. Hierbei wurde die Formel von Daubenay et al verwendet, die sich auf echokardiographische Messungen bergründet.¹⁶

$$\text{I. z-score} = \ln(\text{Messwert in cm}) - \ln(\text{Normwert}) / \text{root mean square error}$$

$$\text{II. } \ln(\text{Normwert}) = \text{intercept} + \text{multiplier} \times \ln(\text{BSA})$$

$$\text{I.+II. Z-score} = \ln(\text{Messwert}) - [\text{intercept} + \text{multiplier} \times \ln(\text{BSA})] / \text{root mean square error}$$

3.1.4.1. Dimensionen der Pulmonalklappe

Tabelle 5 alle Patienten

	Absolut in mm	z-score
Minnum	3,8	-6,08
Maximum	8,3	-0,34
Median	6,9	-1,98
Standardabweichung	+/- 1,06	+/- 1,31

Tabelle 6 Patienten die nur mit einer Valvuloplastie behandelt wurden

	Absolut in mm	z-score
Minnum	4	-5,79
Maximum	8,3	-0,34
Median	7	-1,99
Standardabweichung	+/- 0,96	+/- 1,13

Tabelle 7 Patienten, die einen zweiten Eingriff benötigten (Re-VP/OP)

	Absolut in mm	z-score
Minnum	3,8	-6,08
Maximum	8	-0,44
Median	6,75	-1,81
Standardabweichung	+/- 1,23	+/- 1,63

Die Messung erfolgte bei der Angiokardiographie durch Ausmessen des Klappenannulus in der lateralen Projektion (siehe Abbildung 1).

In der Gesamtgruppe unserer Patienten finden sich gemessen an der Referenzgruppe von Daubenay kleinere Pulmonalklappen: im Median sind die Pulmonalklappen 6,9 mm groß, was einem z-score im Median von $-1,98$ entspricht (siehe Tabelle 5).

In der Gruppe der 29 Patienten, die nur einmal katheterinterventionell behandelt wurden, sind die Klappen im Median 7 mm groß, bei einem z-score im Median von $-1,99$ (siehe Tabelle 6). Die 18 Patienten, die entweder erneut katheterinterventionell behandelt oder operiert wurden, haben eine Größe der Pulmonalklappe von im Median 6,75 mm, bei einem z-score von im Median $-1,81$ (siehe Tabelle 7).

3.1.4.2. Dimensionen der Trikuspidalklappe

Tabelle 8 Diameter der Trikuspidalklappe bei allen Patienten

	Absolut in mm	z-score
Minimum	7,6	-6,92
Maximum	19	+4,42
Median	13	+0,01

Die Messung erfolgt bei der Angiokardiographie durch Ausmessen des Klappenannulus in der lateralen Projektion (siehe Abbildung 1). Im Median hatten die Patienten normal große Trikuspidalklappen mit einem z-score von $+0,01$.¹⁶

3.1.5. Komplikationen und Todesfälle:

Ein Patient (Patient 11) hat vorübergehend eine Störung der AV-Überleitung mit Auftreten eines passageren AV-Block Grad 2. Sonst werden keine leichtgradigen Komplikationen beschrieben.

Es sind zwei ernste Komplikationen mit Todesfolge aufgetreten. Bei einem Patienten (Patient 47) kommt es während des Herzkatheters zu einer Perforation des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit nachfolgender Herzbeuteltamponade. Im Verlauf nach Reanimation verstirbt der Patient zwei Tage nach dem initialen Valvuloplastieversuch.

Bei einem anderen Patienten (Patient 48) kommt es zum Verschluss der Arteria femoralis nach Punktion für die Herzkatheteruntersuchung. Die begonnene Lysetherapie ist nicht erfolgreich, es muss eine Amputation der betroffenen Extremität vorgenommen werden. Der Patient verstirbt 29 Tage nach der versuchten Valvuloplastie an den Folgen einer Sepsis bei kompliziertem postoperativen Verlauf.

3.2. Frühpostinterventionelle Phase.

3.2.1. Dauer der Beatmung:

Während des Eingriffs sind alle Neugeborenen intubiert und beatmet. Die Beatmung wird postinterventionell über wenige Stunden bis 28 Tage, im Median 2,4 Tage fortgeführt.

3.2.2. Dauer der Prostaglandin E Dauertropfinfusion

39 der 49 Patienten (80%) benötigen vor der Valvuloplastie Prostaglandin E. Bei 30 Neugeborenen (61%) wird die Prostaglandin-Infusion nach Beendigung der Valvuloplastie über 1-25 Tage, im Median über 3,3 Tage, fortgesetzt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Patienten mit PgE-Dauertropfinfusion

Prostaglandin E vor VP	39/49	
Prostaglandin E nach VP	30/49	
Dauer in Tagen	Median 3,3	1-25

3.2.3. Dauer der Hospitalisierung nach Valvuloplastie

Die Hospitalisierungszeit nach dem Eingriff liegt zwischen 2 und 119 Tagen, im Median bei 18 Tagen.

3.3. Letzte klinische Kontrolle

Von 45 überlebenden Patienten werden 44 Patienten nachuntersucht, 94%. Ein Patient erscheint nicht zur Kontrolluntersuchung und geht dem Follow Up verloren. Bei allen 35 Patienten, die nur katheterinterventionell behandelt werden, wird eine komplette Nachuntersuchung durchgeführt. Bei Vorstellung zur letzten Kontrolle beträgt der Nachbeobachtungszeitraum seit der Valvuloplastie im Median 86 Monate, das kürzeste Intervall beträgt 1 Woche, das längste Intervall 16,8 Jahre. (in Monaten: Median 86, Minimum 0,25, Maximum 202)

3.3.1. Verlauf Druckgradient rechter Ventrikel zu Pulmonalarterie (Gradient RV/PA)

Tabelle 10 Verlauf Gradient RV/PA

	Invasiver Gradient RV/PA vor Intervention	Invasiver Gradient RV/PA nach Intervention	Doppler Gradient RV/PA bei Entlassung	Doppler-Gradient RV/PA bei Verlaufskontrolle
Median in mmHg	60	14	25	15,5
Minimum in mmHg	15,0	1,0	13,0	5,0
Maximum in mmHg	145,0	40,0	80,0	50,0
p-Value		< 0,0003		< 0,0003

Die Patienten werden im Median 86 Monaten nach initialer Valvuloplastie (1,2 Wochen bis 202 Monate) echokardiographisch nachuntersucht. Der initiale Druckgradient kann durch die Ballonvalvuloplastie signifikant reduziert werden, p-Value < 0,0003. Dabei wird der invasiv gemessenen Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel zur Pulmonalarterie von im Median 60 mmHg auf 14 mmHg gesenkt. Bei Kontrolle werden echokardiographisch RV/PA-Dopplergradienten zwischen 5 und 50 mmHg gemessen, im Median 25 mmHg. Es zeigt sich damit eine auch im Intervall bleibende signifikante Reduktion des Gradienten, p-Value von < 0,0003 (siehe Tabelle 10 und Abbildung 7).

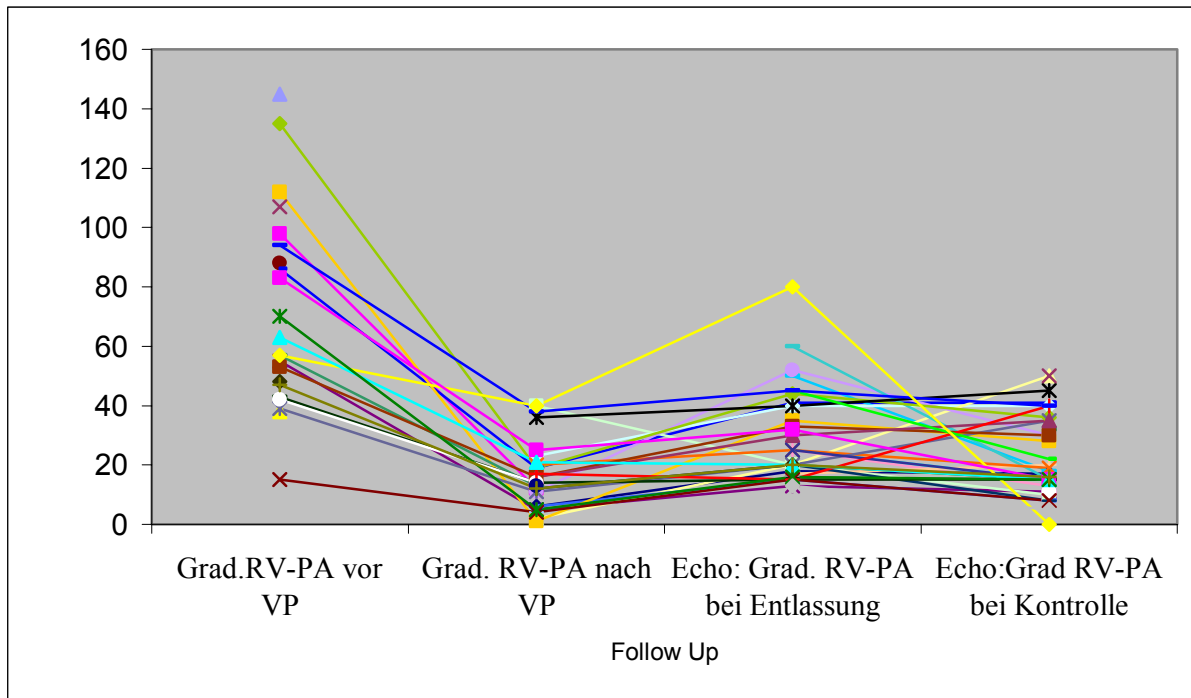


Abbildung 7 Verlauf Gradient RV/PA vor Valvuloplastie bis zur Kontrolle

3.3.2. Pulmonalklappeninsuffizienz (PI)

Die Gradeinteilung erfolgt echokardiographisch. Die Klassifizierung erfolgt gemäß der Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie.⁹⁹ Es wird die Größe des Insuffizienzjets in der Farbdopplersonographie beurteilt, die Jetdichte und Dezelleration in der Dopplerkurve, der systolische Fluß in der Pulmonalis wird mit dem systolischen Systemfluß verglichen und im Verlauf die Größe des rechten Ventrikels. Dabei entspricht Grad 0 keiner Insuffizienz, Grad 1 einer leichten/milden Insuffizienz mit lokalem Jet, Grad 2 einer mäßigen/moderaten Insuffizienz mit lokalem Jet und Grad 3 einer hochgradigen/schweren Insuffizienz.

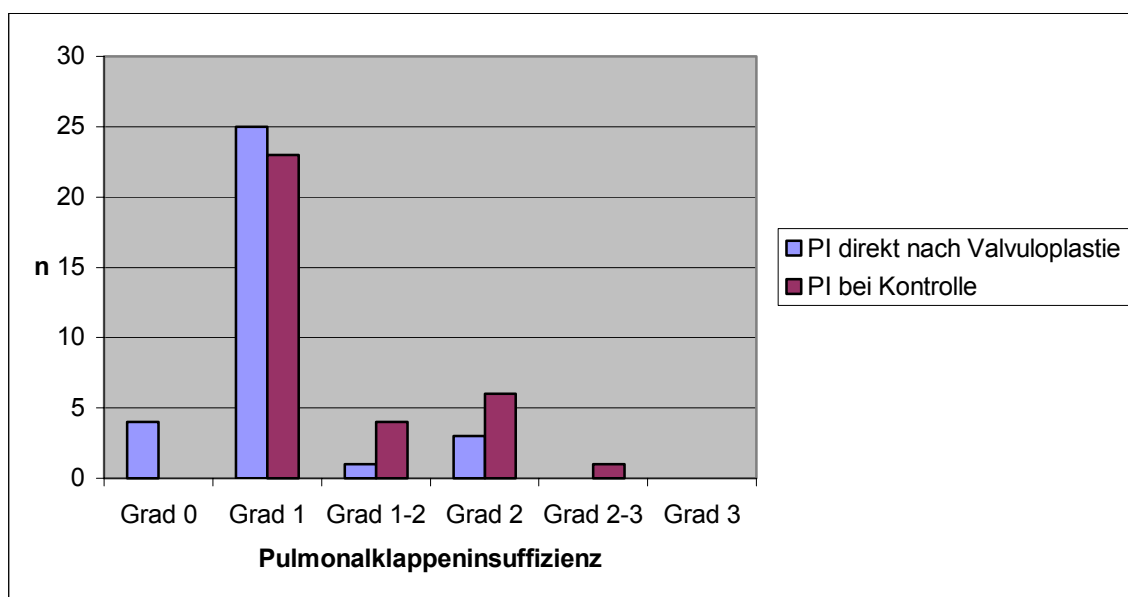


Abbildung 8 postinterventioneller Verlauf der Pulmonalklappeninsuffizienz

Abbildung 8 zeigt den Verlauf der Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) direkt nach Intervention und bei Kontrolle. Es werden die 35 Patienten miteinbezogen, die nur interventionell behandelt werden. Direkt postinterventionell wird bei 33 Patienten (69%) eine PI dokumentiert. 29 dieser Patienten (59%) haben eine echokardiographisch bei Entlassung darstellbare Insuffizienz der Pulmonalklappe. Bei 3 Patienten (9%) wird eine mäßiggradige Insuffizienz Grad 2 beschrieben. Hochgradige Insuffizienzen werden nicht beobachtet.

Bei Kontrolle wird bei 34 von 35 Patienten (97%) eine PI dokumentiert. Bei sieben Patienten (21%) ist diese mäßiggradig.

3.3.3. Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)

Die Gradeinteilung erfolgt vor Ballonvalvuloplastie angiokardiographisch, direkt danach und im Verlauf echokardiographisch.

Die Regurgitation wird in einer Skala mit fünf Gradeinteilungen eingestuft und an den Befund der Echokardiographie korreliert. Dabei wird das Ausmaß des Kontrastmittelrückstroms über die insuffiziente Klappe beurteilt. Grad 0 bedeutet keine Insuffizienz, Grad 1 entspricht einer leichten/milden Insuffizienz mit lokalem Jet, Grad 2 einer mäßigen/moderaten Insuffizienz mit lokalem Jet, Grad 3 entspricht einer schweren Insuffizienz mit Anfärbung des gesamten rechten Atriums und der Lebervenen, Grad 4 einer höchstgradigen Insuffizienz mit nahezu gleichzeitiger Anfärbung von rechtem Ventrikel und rechtem Atrium nach Kontrastmittelinjektion.

Die Klassifizierung erfolgt gemäß der Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie.⁹⁹ In der farbkodierten Dopplerechokardiographie wird die Größe des Insuffizienzjets und die Vena contracta ausgemessen, im cw-Doppler die Dichte und Form der TI-Dopplerflusskurve beurteilt, im pw-Doppler das Flussmuster in den Lebervenen gemessen. Zusätzlich werden die Größe von rechtem Vorhof, rechtem Ventrikel und der Vena cava inferior dokumentiert. Die Gradeinteilung beschreibt Grad 0 als keine Insuffizienz, Grad 1 als leichte/milde Insuffizienz, Grad 3 entspricht einer hochgradigen/schweren Insuffizienz und wird nicht noch weiter differenziert in eine höchstgradige Insuffizienz.

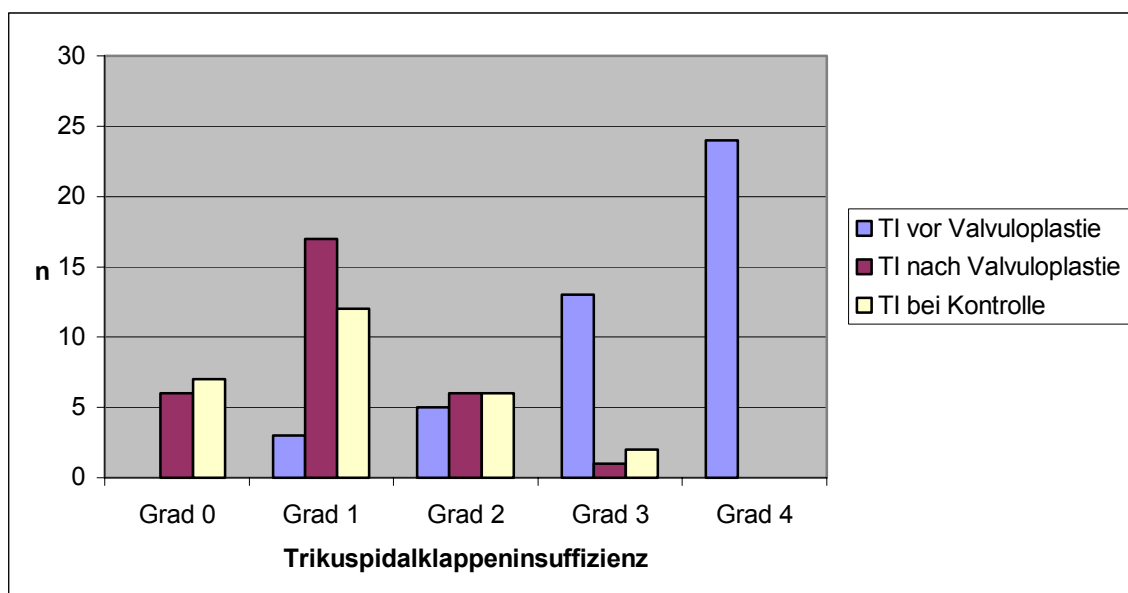


Abbildung 9 Vergleich TI vor Intervention und bei Kontrolle

Vor Valvuloplastie werden bei 45 von 49 Patienten (92%) Angaben über den Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz gemacht: 37 von 45 Patienten (82%) haben eine TI Grad 3 oder höher (siehe Abbildung 9).

Direkt nach Valvuloplastie wird eine TI bei 30 von 49 Patienten (61%) dokumentiert, nur ein Patient von 49 Patienten (2%) hat eine hochgradige TI (Grad 3).

Bei der Kontrolluntersuchung der 35 Patienten, die nur katheterinterventionell behandelt werden, werden bei 19 Patienten (54%) Angaben über die Trikuspidalklappeninsuffizienz gemacht. Zwei Patienten von 35 (6%) haben demnach eine TI Grad 3 (siehe Abbildung 9).

3.3.4. EKG

Bei der letzten ambulanten Kontrolle haben alle Patienten einen Sinusrhythmus, 21 von 44 Patienten (48%) haben Zeichen eines inkompletten Rechtsschenkelblockes.

Deutliche Rechtsbelastungszeichen in den Brustwandableitungen können bei zwei Patienten (5%) dokumentiert werden. Eine weitere Patientin mit p-pulmonale hat einen echokardiographischen Druckgradienten von 20 mmHg, eine TI 2° und eine PI 2°.

3.3.5. Körperliche Belastbarkeit

Bei allen 44 Patienten, die sich zur Nachkontrolle vorstellten, kann eine gute körperliche Belastbarkeit anamnestisch erhoben werden. Sie sind unbeschränkt körperlich belastbar und befinden sich alle in einem Stadium das der New York Heart Association (NYHA) Stufe I entspricht. Eine sichtbare Zyanose ist bei keinem Patienten aufgefallen.

3.3.6. Spätkomplikationen:

Ein Patient (Patient 30) hat 16 Monate nach Valvuloplastie einen fokalen cerebralen Krampfanfall. Ein Zusammenhang zur Valvuloplastie im Sinne einer durch die Intervention bedingten paradoxen Embolie kann nicht aufgezeigt werden.

3.4. Klinischer Verlauf der Patienten

3.4.1. Flowchart

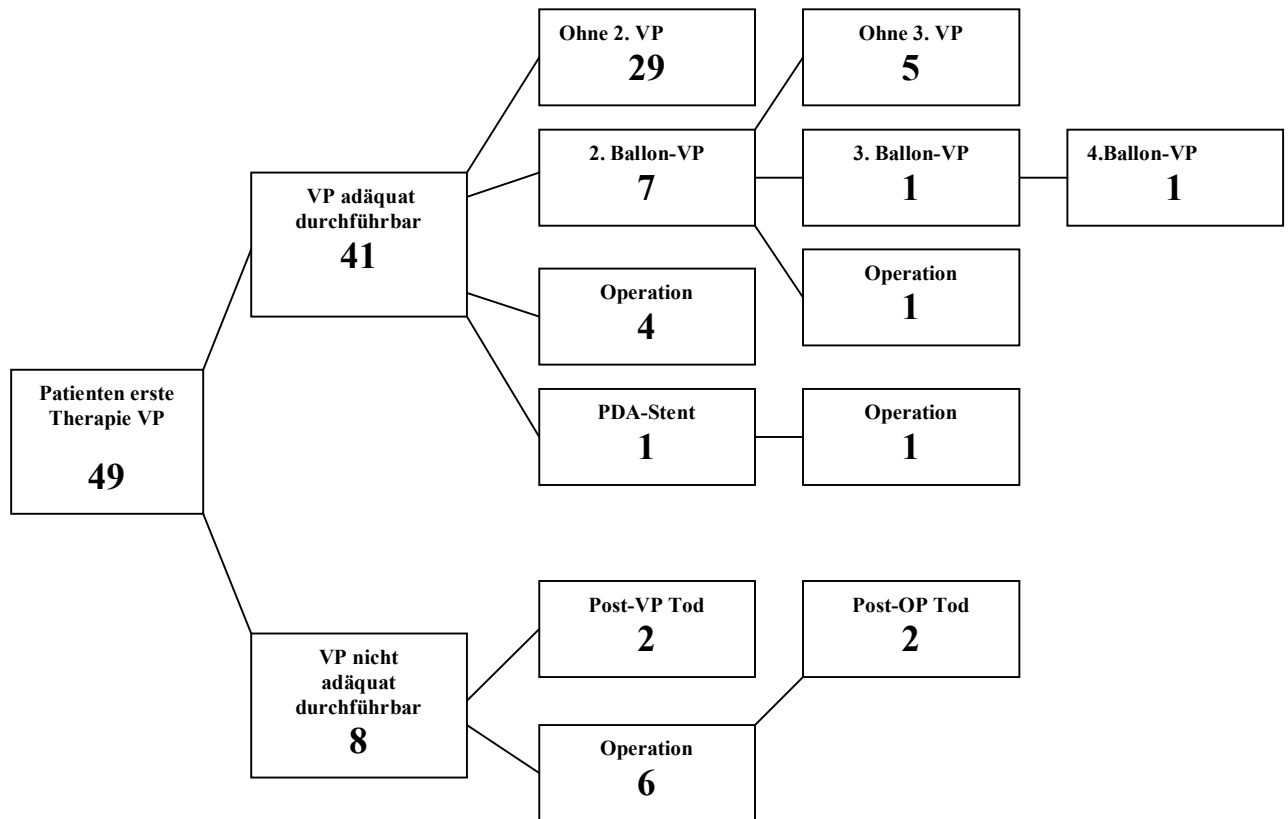


Abbildung 10 Verlauf aller Patienten im Flowchart

3.4.1.1. Verlauf von 41 Patienten nach adäquat durchführbarer erster Valvuloplastie

Bei 41 von 49 Patienten, also 84% kann die initiale Ballonvalvuloplastie erfolgreich durchgeführt werden (siehe Abbildung 10).

Die Kontrolluntersuchung erfolgt 1,2 Wochen bis 16,8 Jahre, im Median 86 Monate nach initialer Valvuloplastie. Im untersuchten Zeitraum werden 29 Patienten (59%) ausschließlich durch eine einzige Valvuloplastie behandelt.

Bei sieben Patienten ist eine zweite Valvuloplastie notwendig (2 Monate bis 5,6 Jahre nach erster Valvuloplastie, im Median 3,9 Jahre). Einer dieser Patienten wird im Verlauf operiert und erhält eine Infundibulektomie bei einer hämodynamisch relevanten subvalvulären Stenose. Ein weiterer dieser Patienten erhält noch zwei weitere Ballonvalvuloplastien. Somit werden 35 von 49 Patienten (71%) allein katheterinterventionell behandelt.

Vier der 41 Patienten werden nach initial durchführbarer Ballonvalvuloplastie operiert. Zwei Patienten davon entwickeln eine hämodynamisch relevante subvalvuläre Stenose. Einer dieser Patienten erhielt 39 Tage nach Ballondilatation eine Erweiterungsplastik des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, der andere erhält eine Infundibulektomie 1,3 Jahre nach Valvuloplastie. Bei einem weiteren der 4 Patienten wird 10,9 Jahre nach initialer Ballondilatation bei hochgradiger TI eine Plastik der Trikuspidalklappe mit einem Carpentier-Ring durchgeführt. Bei hochgradiger PI wurde bei dem vierten Patienten 12,8 Jahre nach Valvuloplastie eine Hancock-Klappe in Pulmonalklappenposition implantiert.

Einer von 41 Patienten ist nach durchführbarer Valvuloplastie nicht von der Prostaglandin E Dauertropfinfusion zu entwöhnen und erhält zur Aufrechterhaltung des pulmonalen Blutflusses 39 Tage nach Valvuloplastie eine Stentimplantation in den Ductus arteriosus Botalli. Bei persistierender subvalvulärer Stenose benötigt er im Verlauf eine Infundibulumresektion.

Aus der Gruppe der 41 Patienten, die eine erfolgreiche initiale Valvuloplastie erhielten, ist kein Patient verstorben.

3.4.1.2. Verlauf von 8 Patienten, die keine adäquate Valvuloplastie erhielten

Bei 8 Patienten gelingt es nicht eine adäquate Ballonvalvuloplastie durchzuführen (siehe Abbildung 10). Zwei von 8 Patienten sterben im kurzfristigen Verlauf (2 und 24 Tage) nach Valvuloplastie an schwerwiegenden Komplikationen. Ein Patient im Rahmen eines septischen Schocks, der andere an den Folgen einer Perforation des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Späte Todesfälle sind nicht aufgetreten, das heißt die Früh- und Gesamtmortalität als Folge der Valvuloplastie liegt bei 4%.

Bei weiteren sechs Patienten erfolgt die Operation als direkter Folgeeingriff nach nicht erfolgreicher erster Intervention. Drei dieser Patienten davon erhalten eine Valvulotomie nach Brock (1, 3, 7 Tage nach Valvuloplastie). Ein Patient wird bei persistierender duktusabhängiger Lungenperfusion 21 Tage nach Valvuloplastie mit einem aortopulmonalen Shunt palliiert. Später erhält dieser Patient bei hypoplastischem rechten Ventrikel eine eineinhalb Korrektur mit Anlage einer partiellen cavopulmonalen Anastomose.

Zwei Patienten mit dysplastischer Pulmonalklappe, einer davon mit genetisch nachgewiesenem Noonan-Syndrom, versterben nach kompliziertem postoperativen Verlauf. Dies entspricht einer postoperativen Mortalität von 15%. Ein operatives Verfahren wird bei insgesamt 12 Patienten eingesetzt, dies entspricht 25%.

3.4.2. Kaplan-Meier-Kurve Freiheit von zweitem Eingriff

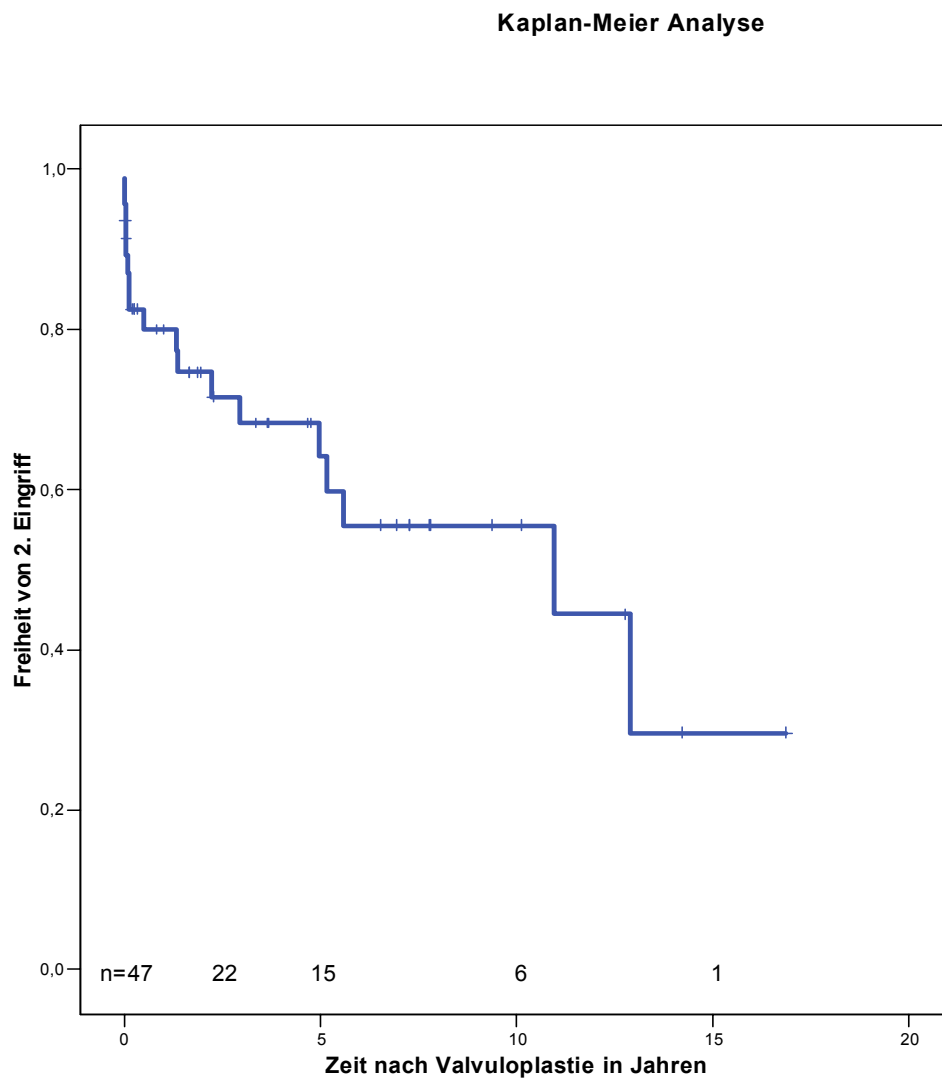


Abbildung 11 Kaplan Meier-Kurve: Freiheit von einem zweiten Eingriff

In der Kaplan-Meier Kurve wird die Freiheit von einem zweiten Eingriff beschrieben. Dabei wird nicht zwischen einer erneuten Valvuloplastie und einem operativen Verfahren unterschieden. Frei von einem erneuten Eingriff sind nach einem Jahr 80%, nach zweieinhalb Jahren 70%, nach 5 Jahren 65%, und nach 10 Jahren 55% der Patienten.

4. Diskussion

4.1. Studienablauf

Diese Studie beschreibt im Vergleich zu den bisherigen Publikationen die größte Anzahl von Neugeborenen mit hochgradiger valvulärer Pulmonalstenose, die an einem einzigen Zentrum behandelt wurden. Von 59 konsekutiven Neugeborenen werden 49 in die Studie gemäß der beschriebenen Kriterien eingeschlossen. Das Beobachtungsintervall nach Intervention liegt im Median bei 86 Monaten, der am längsten nachbeobachtete Patient ist bei Abschluss der Untersuchung 202 Monate in der Studie. Damit ist das Beobachtungsintervall nach Valvuloplastie auch das längste.

4.2. Ergebnisse der Valvuloplastie:

Die Studie zeigt, dass die Ballonvalvuloplastie der hochgradigen valvulären Pulmonalstenose im Neugeborenenalter sicher und effektiv ist.

Bei 29 von 49 Patienten, dies entspricht 59%, kann durch eine einzige Ballondilatation ein hämodynamisch sehr gutes Ergebnis erzielt werden. 6 weitere Patienten erhalten eine zweite Valvuloplastie, im Median 3,9 Jahre (2 Monate bis 5,6 Jahre) nach erster Ballonintervention. Die Re-Interventionshäufigkeit lag bei 12 %. Damit werden bis zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung 35 Patienten, das entspricht 71%, allein katheterinterventionell behandelt.

12 Patienten werden operiert (davon ein Patient im Verlauf nach zweiter Intervention). Die Operationshäufigkeit liegt bei 25%, die Operation erfolgte im Mittel 3,1 Jahre nach erster Valvuloplastie (1 Tag bis 12,9 Jahre).

Gournay, Kachaner et al aus Paris berichten 1995 über Ergebnisse einer multizentrischen Studie, die retrospektiv das Interventionsergebnis bei 82 Neugeborenen mit kritischer Pulmonalstenose beschreibt. Das längste Beobachtungsintervall liegt bei 9,7 Jahren. Initial erfolgreich können 68 Patienten (83%) behandelt werden, 12 Patienten erhalten im Verlauf eine Operation, drei eine zweite Valvuloplastie. Allein katheterinterventionell wurden 50 von 82 Patienten behandelt, das entspricht 61%.³⁰

Tabatabaei, Freedom und Benson aus Toronto berichten 1995 über 37 Neugeborene, von denen 35 eine Ballonvalvuloplastie erhielten. Nach 8 Jahren sind 84% der Patienten frei von einer Reintervention.⁹⁰

Colli, Keane et al aus Boston beschreiben 1995 mit einem Beobachtungsintervall von 2,75(+/- 1,9) Jahren 36 Neugeborene, die eine Katheterintervention erhalten. Von diesen werden 31 Patienten allein durch Ballonvalvuloplastie behandelt, dies entspricht 86%.¹³

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind vergleichbar mit den der genannten Studien, die den Verlauf nach Valvuloplastie im Neugeborenenalter beschreiben. In unserer Studie wird über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum, im Median 86 Monate, die größte Gruppe von Neugeborenen mit valvulärer Pulmonalstenose, die an einem Zentrum behandelt wurde beschrieben. Die Reinterventionsrate in der Studie von Colli und Keane ist geringer, es muss aber der deutlich kürzere Beobachtungszeitraum von im Median 2,75 Jahren nach Intervention in der Beurteilung berücksichtigt werden.¹³

4.2.1. Ursachen der Re-Valvuloplastie

Nach Etablierung der Ballonvalvuloplastie als erfolgreiche sichere Methode zur Behandlung der valvulären Pulmonalstenose, werden zwei Gruppen von Patienten beschrieben, bei denen das Ergebnis der Intervention nicht vergleichbar erfolgreich scheint. Kinder mit dysplastischer Klappe und Neugeborene mit kritischer Pulmonalklappenstenose.⁸⁹

Dabei zeigen sich zwei Hauptursachen für einen fehlenden Erfolg. Die technische Unmöglichkeit den Ballon über der stark stenotischen Klappe zu positionieren und die anatomisch schwierigen Verhältnisse bei Hypoplasie des Pulmonalklappenringes.^{11,49}

Als wichtiger Prediktor für eine signifikante Verminderung des Druckgradienten über der Pulmonalklappe erweist sich das Größenverhältnis des über der Klappe positionierten Ballons zum Klappendiameter. Mit Ballons, die eine Ballon:PV-Ratio von 120-140% hatten, werden die Druckgradienten signifikant besser reduziert. Ist es nur möglich einen kleineren Ballon zu platzieren liegt die Re-Interventionsrate höher.^{70,72,74}

Dies zeigt sich auch in unserer Patientengruppe. Bei fünf von den sieben Patienten, die eine weitere Valvuloplastie benötigen, beträgt die Ballon:PV-Ratio weniger oder gleich 1,0. Bei diesen Patienten (Patient 9,15,29,35 und 36) liegt die Ballon:PV-Ratio bei der ersten Valvuloplastie im Median bei 0,89 (0,67 – 1,0). Zwei Monate bis 5,1 Jahre, im Median 3,9 Jahre, nach erster Valvuloplastie wird die zweite Valvuloplastie durchgeführt. Vier der fünf Patienten bleiben danach frei von einem weiteren Eingriff. Patient 15 mit einer initialen Ballon:PV-Ratio von 0,67 erhält noch zwei weitere Valvuloplastien, die letzte im Alter von 6 Jahren.

Die übrigen zwei der sieben Patienten erhalten zwar eine Valvuloplastie mit einer adäquaten Ballongröße, beide Patienten entwickeln dennoch im Verlauf eine Re-Stenose. Einer der zwei Patienten (Patient 19) kann im Alter von 5,5 Jahren erfolgreich mit einer zweiten Valvuloplastie behandelt werden und benötigt keine weitere Therapie. Der andere Patient (Patient 18) erhält im Alter von 16 Monaten eine zweite Valvuloplastie, entwickelt aber im Verlauf eine infundibuläre Stenose und wird operiert.

4.2.2. Ursachen der Operationen (siehe Kapitel 6.4.):

Wir unterscheiden in dieser Arbeit zwischen Operationen, die durchgeführt werden, weil aus technischen Gründen keine adäquate Valvuloplastie durchgeführt werden kann und Operationen, die im Langzeitverlauf trotz adäquater erster Intervention notwendig sind.

4.2.2.1. technische Probleme in der Anfangszeit der Ballonvalvuloplastie:

Das Grundprinzip der perkutanen transluminalen Angioplastie mit Ballonkathetern von definierter Größe wird Mitte der 1970er Jahre von Andreas Grüntzig et al beschrieben.^{32,33} Aufbauend auf diesen Arbeiten werden spezielle Interventionskatheter aus Koronarangioplastiekathetern entwickelt.

In der Anfangszeit, in der die Valvuloplastie der Pulmonalklappe bei Neugeborenen am Deutschen Herzzentrum München eingeführt wird, ist das Material noch nicht an die besonderen Bedingungen bei Neugeborenen angepasst.

Bei drei Patienten (Patienten 45,46 und 49) kann bei dem initialen Valvuloplastieversuch kein Interventionsballon platziert werden. Die Pulmonalklappen sind normal groß und wurden nicht als dysplastisch beschrieben. Alle drei Patienten erhalten eine operative Sprengung der Pulmonalklappe nach Brock (1, 3 und 7 Tage nach Valvuloplastie).

4.2.2.2. Operation bei nicht adäquater Valvuloplastie:

In der Literatur werden verschiedene Ursachen für die Notwendigkeit einer Operation nach initialer Valvuloplastie genannt. Dabei wird das Vorliegen einer dysplastischen Pulmonalklappe^{95,96}, eine postinterventionell reduzierte Compliance des rechten Ventrikels⁴³, die Entwicklung einer relevanten dynamischen subvalvulären Stenose^{38,45} und kleine rechtskardiale Strukturen diskutiert.^{9,12,22}

4.2.2.2.1. dysplastische Pulmonalklappe und Infundibulumstenose:

Bei komplexer Anatomie mit ausgeprägter infundibulärer Stenose, dysplastischer Klappe mit kleinem Klappenring und/oder suprasystemischem rechtsventrikulären Druck sollte nach Meinung einiger Zentren eine zusätzliche Infundibulumresektion mit oder ohne transannulärer Patcherweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes erwogen werden.^{26,28,43,46,95}

Die Notwendigkeit einer einzeitigen zusätzlichen Infundibulektomie und bei Bedarf zusätzlicher transannulärer Patcherweiterung wird kontrovers diskutiert. Die Befürworter führen einen persistierenden hohen rechtsventrikulären Druck bei infundibulärer Stenose mit der Gefahr eines postoperativen fatalen Herzversagens als Argument an.^{8,12} Andere halten diesen Eingriff für generell unnötig.³¹

Verschiedene Gruppen beschreiben ein differenziertes Vorgehen, indem sie zwischen einer vorübergehenden funktionellen hypertrophiebedingten und einer morphologisch fixierten Infundibulumstenose unterscheiden. Sie berichten über einen rasch postoperativ abfallenden rechtsventrikulären Druck bei den funktionellen Stenosen. Ihre Schlussfolgerung ist, dass funktionelle Stenosen sich im Laufe der Zeit ohne weitere Maßnahmen zurückbilden würden.⁶¹ Zur Unterscheidung dieser zwei Ursachen empfiehlt 1981 eine Gruppe die Durchführung eines Propanolol Testes, der zur Demaskierung einer dynamischen infundibulären Stenosekomponente dienen sollte.⁶⁴

Das Vorliegen einer dysplastischen Klappe ist auch in unserer Patientengruppe ein Risikofaktor für eine nicht erfolgreiche Ballonvalvuloplastie (Patienten 6, 13, 18 und 37). Keiner der Patienten, bei denen eine Klappendysplasie vorlag kann trotz übergroßer Interventionsballons erfolgreich nur durch Valvuloplastie behandelt werden.

Bei einem Patienten (Patient 6) mit nachgewiesenem Noonan-Syndrom kann der Druck im rechten Ventrikel trotz einer Ballon:PV-Ratio von 1,23 nicht reduziert werden. Es besteht eine ausgeprägte rechtsventrikuläre Hypertrophie, die Ventrikelfunktion ist deutlich reduziert. Das Vorliegen einer Kardiomyopathie wird diskutiert. 15 Tage nach Valvuloplastie erfolgt eine Erweiterungsplastik des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit Implantation eines transannulären Patches. Der Patient verstirbt an postoperativen Komplikationen.

Ein Patient (Patient 13) hat postinterventionell subsystemische Drucke im rechten Ventrikel mit einer RVP:AoP von 69%. Die Ballon:PV-Ratio betrug 1,40, die Pulmonal- und Trikuspidalklappe sind gemäß der z-Scores nicht hypoplastisch. Die Lungenperfusion des Patienten bleibt duktusabhängig. Er erhält 21 Tage nach Valvuloplastie einen modifizierten Blalock-Taussig-Shunt und zusätzlich einen RV-PA-Conduit, um den antegraden Fluß durch den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie zu etablieren. Der Patient verstirbt an postoperativen Komplikationen.

Zwei Patienten (Patienten 18 und 37) haben trotz adäquater Ballon:PV-Ratio (1,38 und 1,25) echokardiographische Restgradienten über der Pulmonalklappe bei Entlassung von 60 bzw. 80 mmHg. Sie entwickeln zusätzlich eine klinisch relevante dynamische subvalvuläre Stenose und erhalten eine operative Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Patient 18 erhält eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe, bei Patient 37 wurde ein transannulärer Patch zusätzlich implantiert.

4.2.2.2.2. Reduzierte Compliance des rechten Ventrikels und subvalvuläre Stenose (Patient 21):

Die Lungenperfusion bei diesem Patienten bleibt nach Valvuloplastie duktusabhängig und 39 Tage nach erster Intervention wird ein Stent in den Ductus arteriosus Botalli implantiert. Die rechtskardialen Strukturen waren normal groß, die Ballon:PV-Ratio betrug 1,23. Er entwickelt eine infundibuläre Enge und erhält im Verlauf eine Infundibulumresektion.

4.2.2.2.3. Hypoplasie des rechten Ventrikels (Patient 44):

Um zu definieren, wann kardiale Strukturen als hypoplastisch gelten, haben wir für die rechtskardialen Klappen die an der Körperoberfläche korrelierten z-Scores ermittelt. Ab einem z-Score von -3 gilt eine Klappe als hypoplastisch.^{16,44}

Es gibt für die Ermittlung der z-Scores zwei Referenzstudien für die Normalwerte der kardialen Strukturen. Die Studie von Daubenay¹⁶, die echokardiographisch ermittelte Normwerte zugrundelegt und die Arbeit von U.F. Rowlatt und Kollegen, die post mortem Messungen an in Formalin fixierten Herzen vorgenommen haben.⁷⁸ Durch den Vorgang der Fixierung kommt es zu einer verarbeitungsbedingten nicht genau vorhersagbaren Reduktion der Dimensionen der kardialen Strukturen von 6-33%.^{78,44} Bei Einbezug der Messungen von Rowlatt et al hätte das für die zu ermittelnden z-Scores bedeutet, dass die Dimensionen der Klappen überschätzt würden. Wir haben uns aus diesem Grunde für die Studie von Daubenay als Referenzstudie entschieden.

Die Klappengröße der Pulmonalklappe spielt in unserem Patientengut keine entscheidende Rolle. Die z-Scores der Pulmonalklappe unterscheiden sich nicht signifikant zwischen der Gruppe der 29 Patienten, die nur einmal katheterinterventionell behandelt werden (z-Score $-1,99$ im Median bei Diameter von 7 mm im Median) und der Gruppe der 18 Patienten, die im Verlauf eine erneute Valvuloplastie erhielten oder operiert wurden (z-Score $-1,81$ im Median, bei Diameter von 6,75 mm im Median). In der Untersuchung von Talsma, Witsenbuurg, Rohmer und Hess werden die absoluten Diameter der Pulmonalklappe bestimmt und eine

Korrelation zum Erfolg der Valvuloplastie aufgezeigt. In der Gruppe der Patienten, die nicht erfolgreich interventionell behandelt werden können, sind die absoluten Durchmesser der Pulmonalklappe signifikant kleiner als in der Gruppe der erfolgreich behandelten Kinder.⁹⁰

Patient 44 hat hypoplastische rechtskardiale Strukturen mit einem z-Score der Trikuspidalklappe von -6,92 und einem z-Score der Pulmonalklappe von -6,08. Es ist nicht möglich einen adäquaten Ballon über der Klappe zu platzieren. Im Verlauf erhält er einen aortopulmonalen Shunt. Trotz operativer Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes kann der antegrade Fluß nicht verbessert und kein adäquates Wachstum der rechtsventrikulären Strukturen erreicht werden. Im Alter von 1,5 Jahren wird eine 1½ Korrektur⁴⁷ mit Anlage einer partiellen cavopulmonalen Anastomose durchgeführt, der aortopulmonale Shunt wird reseziert.

4.2.2.3. Operationen im Langzeitverlauf nach erfolgreicher Valvuloplastie:

Bei zwei Patienten (Patient 7 und 16) kann durch die Valvuloplastie der Gradient über der Pulmonalklappe dauerhaft erfolgreich reduziert werden. Patient 7 erhält bei hochgradiger Pulmonalklappeninsuffizienz im Alter von 12,9 Jahren einen Pulmonalklappenersatz mit Implantation eines Hancock Conduits zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie, bei Patient 16 wird im Alter von 10,9 Jahren eine Plastik der Trikuspidalklappe durchgeführt.

4.3. Vergleich mit den Ergebnissen bei primär operativer Therapie:

Vor Entwicklung der Ballonvalvuloplastie ist die Operation die Therapie der Wahl der Pulmonalklappenstenose. Bei isolierter Pulmonalklappenstenose mit ausreichend großem Infundibulum und Pulmonalklappenring wird eine transpulmonale Kommissurotomie⁵⁸ oder eine transventrikuläre Sprengung der Klappe nach Brock^{5,7,8} oder Sellors⁸⁴ bevorzugt. Diese wird 1948 erstmals durchgeführt.

Neugeborene mit hochgradiger Pulmonalklappenstenose bedürfen ein den gegebenen rechtskardialen anatomischen Verhältnissen angepasstes operatives Vorgehen. Ein möglichst atraumatisches Vorgehen wird bei Neugeborenen mit kritischer Pulmonalklappenstenose empfohlen.⁴³

Bei allen in dieser Studie beschriebenen Neugeborenen mit valvulärer Pulmonalstenose wird primär versucht, eine Ballonvalvuloplastie durchzuführen. 12 Patienten erhalten im Verlauf sekundär eine Operation. Die Indikationen zur operativen Therapie in unserer Patientengruppe sind in Kapitel 4.2.2. beschrieben.

Im Vergleich mit den Ergebnissen der Second Natural History Study of Congenital Heart Defects (NHS-2)³⁴ 1993 zeigt sich eine deutlich höhere Rate an Folgeeingriffen nach initialer Valvuloplastie in unserer Patientengruppe. Die Re-Operationsrate bei den in der NHS-2 beschriebenen Patienten liegt bei ca. 5 %, es besteht eine Freiheit von einem weiteren Eingriff von ca. 95% nach 10 Jahren. Wichtig bei der Beurteilung dieser Daten ist die Tatsache, dass die Patienten deutlich älter sind als unsere. Die Patienten der NHS-2 sind zum Zeitpunkt des Eingriffes und damit Einschlusses in die Studie im Median 9,3 Jahre alt, die Patienten unserer Studie im Median sieben Tage.

Im Vergleich mit den Operationsergebnissen bei Neugeborenen mit hochgradiger Pulmonalklappenstenose, können wir vergleichbare Zahlen bei den Zweiteingriffen erzielen. Die Mortalität nach Valvuloplastie in unserer Gruppe liegt mit 4 % aber deutlich niedriger.

Smolinski et al beschreiben 1992 den Verlauf nach operativer Valvotomie bei Neugeborenen mit hochgradiger Pulmonalklappenstenose. Sie berichten über eine hohe Mortalität von 20% und einer Re-Operationsrate von 44%.⁸⁸ Caspi, Coles und Benson beschreiben 1990 eine postoperative Mortalität von 25% und Re-Operationsrate von 33%. In dieser letztgenannten Gruppe von 21 Patienten erhält ein Drittel eine isolierte Valvotomie, zwei Drittel erhalten zusätzlich einen aortopulmonalen Shunt.¹¹

4.4. Pulmonalklappeninsuffizienz (PI):

4.4.1. Häufigkeiten und Ausprägung

Die Folge der Valvuloplastie mit übergroßen Interventionsballons ist in den meisten Fällen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Pulmonalklappeninsuffizienz.^{70,72} Bisher haben nur wenige Studien die Folgen systematisch untersucht.

Poon und Menahem aus Melbourne haben retrospektiv bei 49 Kindern, Alter bei Valvuloplastie im Median 1,08 Jahre, den Verlauf der Pulmonalklappeninsuffizienz nach der Intervention untersucht.⁶⁹ Direkt nach dem Eingriff haben 26 von 42 Kindern eine Regurgitation über die Pulmonalklappe, davon 7% eine moderate PI. Im Verlauf ist eine Zunahme der Kinder mit moderater bis schwerer Pulmonalklappeninsuffizienz festzustellen, von 7% auf 29%. Dabei zeigt sich, dass die Kinder, die in einem jüngeren Alter eine Valvuloplastie erhielten, auch eine höhergradige Insuffizienz der Pulmonalklappe entwickeln. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant.⁶⁹

Auch Berman et al kommen zu diesem Schluss in ihrer Studie, in der sie 107 Kinder, Alter bei Valvuloplastie im Median 11 Monate, retrospektiv beschreiben. Die sechs Kinder, die eine hochgradige Pulmonalklappeninsuffizienz und eine Dilatation des rechten Ventrikels entwickelten sind deutlich jünger, im Mittel 18 Tage. Drei von diesen Kindern erhalten einen Klappenersatz. In dieser Gruppe wird die Diskussion angeregt, ob im Neugeborenenalter der Gebrauch von kleineren Interventionsballons zu empfehlen und eine gezielte Reintervention in höherem Alter einer Operation mit Klappenersatz im Verlauf vorzuziehen sei.³

In unserer Studie, die nur Neugeborene beschreibt, wird bei 69 % der Patienten direkt nach dem Eingriff eine PI beschrieben. 9% der Patienten haben eine Regurgitation Grad 2. Bei Abschluss der Studie haben 34 von 35 Patienten (97%), die allein katheterinterventionell behandelt wurden, eine Insuffizienz der Pulmonalklappe. Die Anzahl der Patienten mit einer Insuffizienz Grad 2 oder höher steigt bis zum Kontrolltermin auf 21 %. (siehe Abbildung 8)

Ein Patient aus unserer Gruppe bekommt im Alter von 12,9 Jahren bei hochgradiger PI einen Klappenersatz mit einer Hancock-Klappe. Die Ballon:PV-Ratio beträgt 1,41, die Valvuloplastie wird im Alter von 5 Tagen durchgeführt.

In der NHS-2³³ wird beschrieben, dass im postoperativen Verlauf 87% der Patienten eine Pulmonalklappeninsuffizienz entwickeln, 28% davon moderat oder hochgradig. Das bedeutet, dass für die Patienten durch ein operatives Verfahren keine Vorteile bezüglich der Entstehung einer Insuffizienz der Pulmonalklappe entstehen. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen nicht genügend Daten vor, um festzulegen, dass es günstiger sei bei Neugeborenen eine Ballon:PV-Ratio von weniger als 1,2 bis 1,4 anzustreben.

4.4.2. Vergleich mit Patienten mit kongenitaler PI und Patienten mit Fallot'scher Tetralogie:

In der Literatur findet man Angaben, die den natürlichen Verlauf von Patienten mit isolierter kongenitaler Pulmonalklappeninsuffizienz beschreiben. Frei von Symptomen waren nach 37 Jahren 77%, nach 49 Jahren 50%, nach 64 Jahren 24%.⁸⁵ Nicht genau geklärt ist bisher, wieso einige Patienten die Regurgitation besser vertragen als andere. Einige Patienten bleiben asymptomatisch, hingegen entwickeln andere eine zunehmende Dilatation und Funktionsstörung des rechten Ventrikels.

Ein Erklärungsversuch wird von Bouzaz, Kilner und Gatzoulis unternommen. Sie haben 2004 retrospektiv die Häufigkeit und hämodynamische Konsequenz einer moderaten PI nach Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie und nach Ballonvalvuloplastie bei valvulärer Pulmonalstenose diskutiert.⁶ Ihnen zufolge führt eine langandauernde moderate PI im Verlauf durch die chronische Volumenbelastung zu einer verminderten rechtsventrikulären Funktion, zu einer Zunahme von Arrhythmien und des plötzlichen Herztodes.^{6,50}

Die Autoren postulieren ein erhöhtes Risiko für Reentry-Tachykardien und anhaltender ventrikulärer Tachykardien. Sie führen dies auf eine durch die Dilatation des rechten Ventrikels bedingte intraventrikuläre Verlangsamung der Erregungsausbreitung zurück. Sie beziehen sich auf Untersuchungen bei Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie, die eine Korrelation zwischen der Dilatation des rechten Ventrikels und der QRS-Verlängerung beschreiben. Eine QRS-Dauer von 180 ms oder länger gilt als sensitiver Prediktor für die Entwicklung anhaltender ventrikulärer Tachykardien und für ein erhöhtes Risiko des plötzlichen Herztodes. Für Patienten, die im Neugeborenenalter bei isolierter hochgradiger Pulmonalklappenstenose eine Ballonvalvuloplastie erhalten gibt es keine Daten.^{14,25,71}

Keiner unserer Patienten hatte eine QRS Verlängerung, eine intraventrikuläre Erregungsausbreitungsverzögerung im Sinne eines inkompletten Rechtsschenkelblockes wird bei 21 Patienten bei letzter Kontrolle dokumentiert.

4.4.3. Implikationen für die Kontrolluntersuchungen:

Nicht sicher ist die Konsequenz der Regurgitation für den Langzeitverlauf nach Valvuloplastie. Es bleibt noch zu klären, welche Patienten mit Pulmonalklappeninsuffizienz nach Valvuloplastie ein erhöhtes Risiko für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion haben und wann der richtige Zeitpunkt für einen Klappenersatz bei Patienten mit zunehmender Dilatation des rechten Ventrikels ist. Aufgrund der besonderen Geometrie des rechten Ventrikels gibt es keine standardisierten echokardiographischen Messmethoden, um die

Funktion und Dilatation zu quantifizieren. Neue Möglichkeiten haben sich durch Weiterentwicklungen in der Magnetresonanztomographie ergeben. Durch Bestimmung der Regurgitationsfraktion und des Schlagvolumens kann eine Progredienz der Insuffizienz bestimmt werden. Die dreidimensionale Darstellung des rechten Ventrikels kann zur Verlaufsdokumentation der rechtsventrikulären Dilatation eingesetzt werden.¹⁴

Es bleibt zu diskutieren, ob die Folgerungen, die für Patienten mit Zustand nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie gelten, auf Patienten nach Ballonvalvuloplastie zu übertragen sind und welche Patienten zu welchem Zeitpunkt eine Magnetresonanztomographie erhalten sollen. Im Gegensatz zu den Patienten aus unserer Studie, erhalten alle Patienten bei der Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie eine Ventrikulotomie mit konsekutiver Ausbildung von Narbengewebe. Nach Verschluss des Ventrikelseptumdefektes erwerben die meisten Patienten einen kompletten Rechtsschenkelblock.

4.5. Trikuspidalklappeninsuffizienz

In der Untersuchung von Talsma, Witsenburg, Rohmer und Hess (1993) wird ein Zusammenhang zwischen dem Erfolg der Valvuloplastie bei Kindern unter sechs Monaten und dem Ausmaß der vor Intervention bestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz beschrieben.⁹⁰ Diese Korrelation können wir in unserer Gruppe nicht beobachten (siehe Abbildung 9). Von 49 Patienten haben 37 Patienten, 82%, eine TI größer oder gleich Grad 3. In der Gruppe der 29 Patienten, die nur eine Valvuloplastie erhalten, haben 23 Patienten eine TI Grad 3 oder Grad 4, dies entspricht 79,3%. In der Gruppe der 18 Patienten, die eine Re-Valvuloplastie erhalten oder operiert werden, wird bei 13 Patienten eine TI Grad 3 oder Grad 4 dokumentiert, dies entspricht 72%.

5. Zusammenfassung

Von Januar 1986 bis zum Juni 2003 werden 49 konsekutive Neugeborene mit hochgradiger valvulärer Pulmonalstenose in die Studie gemäß der Einschlusskriterien aufgenommen. Alle Neugeborenen sollen als primäre Therapie eine Ballonvalvuloplastie erhalten. Bei 41 Patienten kann eine Valvuloplastie durchgeführt werden. 29 Patienten bleiben im Verlauf frei von einem zweiten Eingriff, dies entspricht 59%, insgesamt können 35 Patienten, 71%, allein katheterinterventionell behandelt werden. Das Intervall der Kontrolluntersuchung zur initialen Intervention beträgt im Median 86 Monate (10 Tage bis 16,8 Jahre).

Die Valvuloplastie bei hochgradiger Stenose der Pulmonalklappe ist auch im Neugeborenenalter eine sichere und effektive Therapie. Sie hat eine geringe Mortalität von 4%. Die Rate an weiteren Eingriffen ist nach Valvuloplastie im Neugeborenenalter höher als bei primär operativem Eingriff. In der NHS-2 werden allerdings Kinder auch jenseits der Neugeborenenzeit bis zum Jugendalter miteinbezogen. Die Rate an Folgeeingriffen ist vergleichbar hoch bei niedrigerer Mortalität bezieht man sich auf die Ergebnisse nach Operationen im Neugeborenenalter.

Anfangs erhalten drei Patienten kurz nach technisch nicht durchführbarer Valvuloplastie eine Brock Operation der Pulmonalklappe. Durch einen sich entwickelnden Lernprozess und Verbesserung der Interventionskatheter ist es der aktuelle Stand, dass heutzutage kein Neugeborenes mit dieser Diagnose primär operiert werden muss.

Es gibt drei Risikogruppen von Patienten für eine nicht erfolgreiche Valvuloplastie. Patienten mit dysplastischer Pulmonalklappe, Patienten mit hypoplastischen rechtskardialen Strukturen und Patienten bei denen es nicht gelang einen genügend großen Interventionsballon zu verwenden.

Wie auch in anderen Studien beschrieben, sind Patienten mit dysplastischer Pulmonalklappe schwierig zu therapieren und benötigen in unserer Gruppe trotz Valvuloplastie mit einer Ballon:PV-Ratio größer 1,2 alle ein operatives Verfahren. Beteiligt war bei allen eine sich im Verlauf entwickelnde infundibuläre Stenose.

Bei einem Patienten mit Hypoplasie des rechten Ventrikels konnte durch die Valvuloplastie allein keine ausreichende antegrade Lungenperfusion erreicht werden. Bei diesen Patienten muss ein alternativer Weg im Sinne einer funktionell univentrikulären Zirkulation erwogen werden. Im beschriebenen Fall mit Durchführung einer eineinhalb Korrektur durch Anlage einer partiellen cavopulmonalen Anastomose.

Die Rolle der Pulmonalklappeninsuffizienz für den Langzeitverlauf nach Ballonvalvuloplastie ist noch unklar. Es gibt Hinweise, dass die rechtsventrikuläre Funktion beeinträchtigt sein kann. Welche Bedeutung die Insuffizienz und die Volumenbelastung des rechten Ventrikels für den einzelnen Patienten hat, ist noch nicht absehbar und bleibt ein Thema für nachfolgende Untersuchungen.

Nach Valvuloplastie haben fast alle Patienten in unserer Gruppe (97%), die nur katheterinterventionell behandelt wurden, eine Insuffizienz der Pulmonalklappe. 21% dieser Patienten haben bei Kontrolle eine Insuffizienz, die echokardiographisch als mindestens moderat beschrieben wird. Alle sind frei von Symptomen, signifikante Rhythmusstörungen treten nicht auf. Ein Patient erhält bei hochgradiger Pulmonalklappeninsuffizienz 12,9 Jahre nach Valvuloplastie einen Klappenersatz.

Für Patienten nach Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie gibt es Untersuchungen, die den Einfluss der Pulmonalklappeninsuffizienz auf die Dilatation des rechten Ventrikels sowie die Häufigkeit von klinisch relevanten Arrhythmien und des plötzlichen Herztodes beschreiben. Für Patienten, die im Neugeborenenalter bei valvulärer Pulmonalstenose eine Ballonvalvuloplastie erhielten, gibt es diese Daten nicht. Ob sich ähnliche Ergebnisse wie in der Gruppe der Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie ergeben, ist nicht abzuschätzen. Welche Bedeutung die Magnetresonanztomographie bei der Verlaufskontrolle der Pulmonalklappeninsuffizienz einnehmen wird, wie sie bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie beschrieben wurde, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

6. Patientenliste

6.1. Tabelle 11 Allgemeine Patientendaten

	Name	Sexus	Geb.datum	Alter bei VP (d)	Gewicht	Länge	KOF	weitere Diagnosen
1	F.B.	m	05.04.2000	5	3,30	52	0,21	keine
2	M.L.	m	13.12.2002	3	3,73	53	0,22	keine
3	C.R.	w	05.02.1992	7	3,70	52	0,22	keine
4	J.L.	m	12.01.2000	7	2,10	47	0,16	keine
5	C.B.	w	24.03.1995	11	2,70	49	0,18	FG36 SSW
6	J.P.	w	04.06.2003	12	2,20	44	0,16	Noonan Punktmutation heterozygot
7	Ch.R.	m	06.07.1988	5	3,10	47	0,19	keine
8	J.B.	m	02.09.1987	5	3,80	52	0,22	keine
9	A.V.	m	09.01.1990	6	3,34	51	0,21	keine
10	N.H.	w	28.04.2002	25	4,20	55	0,24	keine
11	B.H.	m	08.05.1988	3	3,24	50	0,20	17.5.88 generalisierter cerebraler Krampfanfall
12	Q.T.	m	01.03.1994	3	2,38	46	0,17	FG 34 SSW, konnatale Pleuraergüsse bds
13	N.H.	w	28.05.2001	11	2,20	47	0,16	keine
14	L.T.	m	19.07.1993	7	3,10	51	0,20	keine
15	F.M.	m	15.01.1989	5	3,10	50	0,20	keine
16	B.J.	w	01.09.1990	3	3,76	50	0,22	keine
17	S.G.	w	11.03.2002	1	2,81	46	0,18	keine
18	M.K.	m	10.03.1988	2	2,92	47	0,18	keine
19	C.Ö.	m	01.11.1994	13	3,32	50	0,20	keine
20	M.K.	w	20.02.1987	4	2,98	49	0,19	keine
21	T.A.	m	07.10.2003	9	2,60	49	0,18	keine
22	A.H.	m	25.05.2000	1	2,30	45	0,16	keine
23	S.W.	m	02.11.1994	2	4,00	54	0,23	keine
24	R.S.	m	03.08.1996	10	4,23	55	0,24	keine
25	V.S.	w	12.06.1993	4	4,00	50	0,22	keine
26	S.P.	w	26.02.2004	5	3,50	50	0,21	keine
27	B.P.	m	28.05.2003	9	3,50	53	0,22	keine
28	P.G.	m	15.05.1996	6	3,45	53	0,22	keine
29	F.S.	m	10.07.1989	23	3,51	53	0,22	Trichterbrust
30	O.Sch.	m	20.05.1989	9	3,58	50	0,21	keine
31	V.B.	w	21.10.1996	8	3,16	50	0,20	keine
32	R.T.	w	03.01.2003	12	4,50	56	0,25	keine
33	T.E.	m	23.02.1997	12	2,93	51	0,20	keine
34	S.R.	w	10.03.2003	2	3,44	54	0,22	keine
35	A.J-B	m	20.12.1996	7	2,85	52	0,20	keine
36	M.H.	w	30.01.1989	3	3,53	48	0,20	keine
37	R.U.	w	26.10.2000	5	3,40	54	0,22	keine
38	J.M.	m	18.11.1999	14	3,60	53	0,22	keine
39	F.K.	m	14.05.2000	15	2,80	49	0,19	keine
40	J.K-M.	m	14.01.2002	3	3,30	52	0,21	keine
41	J.L.	m	25.10.1995	2	2,62	48	0,18	keine
42	S.K.	m	08.06.2003	3	3,60	50	0,21	keine
43	S.E.	m	17.08.2001	10	3,90	53	0,23	keine
44	S.C.	m	09.08.1998	4	3,10	49	0,20	keine
45	A.D.	m	27.01.1986	3	3,17	51	0,20	keine
46	S.M.	w	31.05.1990	5	3,16	50	0,20	keine
47	R.L.	m	05.06.1992	4	3,84	57	0,24	keine
48	K.Sch.	m	14.04.1986	21	3,20	54	0,21	keine
49	D.B.	m	24.10.1992	12	2,97	48	0,19	Syndaktylien re Op 3/93

6.2. Tabele 12 Patientendaten Valvuloplastie

	Name	z-score PV	z-score TV	Ballon:PV Ratio	RVP:AoP Vor VP	RVP:AoP Nach VP	Grad.RV/PA Vor VP	Grad.RV/PA Nach VP	2. Eingriff	Intervall (d) VP/2.VP o.OP
1	F.,B.	-3,10	-1,59	1,33	159	86		6		
2	M.L.	-0,75	-1,88	1,23	157	89	98	12		
3	C.R.	-0,86	1,66	1,13	160	58	38			
4	J.L.	-1,98	1,05	1,00	174	38				
5	C.B.	-1,15	-2,90	1,29	162	65	55	5		
6	J.P.	-2,43	0,06	1,23	149	165	88		op	15
7	Ch.R.	-1,26	-0,98	1,41	144	54			op	4702
8	J.B.	-0,86	-0,89	1,13	151	51	86	19	revp	
9	A.V.	-1,83	-0,61	0,86	153	63			revp	1883
10	N.H.	-2,80	-3,48	1,19	152	73		23		
11	B.H.	-1,61	0,59	1,14	196	87		40		
12	Q.T.	-5,79	-0,30	1,50		62		2		
13	N.H.	-3,57	-1,00	1,40	276	69		2	op	33
14	L.T.	-1,61	-0,31	1,29		44				
15	F.M.	-1,00	2,24	0,67		24		11	revp	1075
16	B.J.	-1,66	3,77	1,10		52			op	3999
17	S.G.	-1,40	-1,73	1,18	207	80		6		
18	M.K.	-1,80	0,32	1,38	200	116			revp+op	489
19	C.Ö.	-4,55	-0,31	1,40	212	82	135	19	revp	2037
20	M.K.	-3,49	3,98	1,45	231	57	112	1		
21	T.A.	-2,79	-2,07	1,23	222	81		15	op	39
22	A.H.	-3,57	4,42	1,40	141	71		20		
23	S.W.	-2,22	0,59	1,14	113	54	39	11		
24	R.S.	-3,20	1,13	1,41	110	62				
25	V.S.	-2,03	0,86	1,43	97	51		12		
26	S.P.	-1,34	0,30	1,08	116	64	57	13		
27	B.P.	-1,91	0,01	1,41	96	44	43	14		
28	P.G.	-3,38	-0,89	1,50	99	35	48			
29	F.S.	-0,86	1,66	1,00	97	40	53	16	revp	1811
30	O.Sch.	-0,34	-0,61	1,45	99	53		16		
31	V.B.	-2,96	-0,31	1,33	102					
32	R.T.	-1,99	-0,75	1,33	101	65		36		
33	T.E.	-2,26	0,59	1,23	96	68	42	14		
34	S.R.	-2,95	1,66	1,27	134	102		17		
35	A.J-B	-2,96	0,59	0,92	134	63			revp	52
36	M.H.	-0,44	0,59	1,00	136	56	94	38	revp	812
37	R.U.	-0,86	-0,89	1,25	96	96	57	40	op	158
38	J.M.	-2,03	0,01	1,14	140	53	83	25		
39	F.K.	-2,03	2,56	1,23	120	46	63	21		
40	J.K-M.	-0,66	2,69	1,50	116	94	15	4		
41	J.L.	-1,66	-1,73	1,06	123	48	70	5		
42	S.K.	-4,77	-3,84	1,60	129	60		13	op	19
43	S.E.	-1,86	-2,15	1,10	129	62	47	12		
44	S.C.	-6,08	-6,92						op	499
45	A.D.	-0,44		0,25	165				op	1
46	S.M.	-0,55	2,98		142				op	3
47	R.L.	-3,34	0,33		193				Tod	
48	K.Sch.	-1,96		0,51	258		145		Tod	
49	D.B.	-2,31	2,56	0,56	195		107		op	7

6.3. Tabelle 13 Patientendaten Kontrolluntersuchung

	Name	Zeit VP zur letzten Kontrolle	Lost to Follow Up (LTFU) oder verstorben	Grad.RV/PA Kontrolle	PI Grad Kontrolle	TI Grad Kontrolle	EKG Kontrolle	Belastbarkeit Kontrolle
1	F.B.	43		17	2	2	o.b.	gut
2	M.L.	12		10	1		o.b.	gut
3	C.R.	121		15	1-2	1-2	i RSB	gut
4	J.L.	40		15	1		o.b.	gut
5	C.B.	20		11	2	0	i RSB, keine RVH,	gut
6	J.P.		verstorben					
7	Ch.R.	185			1	1	i RSB	gut
8	J.B.	78		41	1	0		gut
9	A.V.	166		18	1	1-2	RVH	gut
10	N.H.	19		40	1			gut
11	B.H.	153		10	1	1	i RSB	gut
12	Q.T.	112		50	1	1	i RSB	gut
13	N.H.		lost to F.					
14	L.T.	95		13	1	2	i RSB	gut
15	F.M.	97		30		2	iRSB	gut
16	B.J.	156		20	2	2	iRSB p-pulmonale	gut
17	S.G.	21		8	1	0	o.b.	gut
18	M.K.	142		15	1	2	iRSB	gut
19	C.Ö.	100		36	1	1	iRSB	gut
20	M.K.	202		28	1	1	i RSB	gut
21	T.A.		verstorben					
22	A.H.	27		19	1			gut
23	S.W.	93		35	1	2	ob	gut
24	R.S.	57		15	1-2	3		gut
25	V.S.	44		8	1-2	3	i RSB	gut
26	S.P.	0		32	1-2			gut
27	B.P.	4		15	1	1	iRSB	gut
28	P.G.	87		15	1	1	iRSB	gut
29	F.S.	167		30	1	2	i RSB	gut
30	O.Sch.	170		35	1	0	i RSB	gut
31	V.B.	87		15	2	1	o.b.	gut
32	R.T.	1		45	1			gut
33	T.E.	83		11	1	0	o.b.	gut
34	S.R.	10		40	2			gut
35	A.J-B	64		22	2-3	1	iRSB	gut
36	M.H.	170		40	2	2	iRSB, RVH	gut
37	R.U.	32		0	2			gut
38	J.M.	46		15	1	1	o.b.	gut
39	F.K.	4		15	1			gut
40	J.K-M.	22		8	1	1		gut
41	J.L.	56		15	1	0	iRSB	gut
42	S.K.	7				0		gut
43	S.E.	24		16	2	0	o.b.	gut
44	S.C.	55			1	1		gut
45	A.D.	76				1		gut
46	S.M.	81		5	2		iRSB	gut
47	R.L.		verstorben					
48	K.Sch.		verstorben					
49	D.B.	129		50	2	2	i RSB	gut

6.4. Einzelbeschreibungen der Patienten, die einen zweiten Eingriff benötigten

6.4.1 Sechs Patienten, die zwei oder mehr Ballonvalvuloplastien erhielten

Patient Nr.9, A.V.,m., 8.1.1986:

Erste Valvuloplastie im Alter von 6 Tagen. Hierbei kann nur eine Ballon:PV-Ratio von 0,86 erreicht werden, der z-Score der PV beträgt $-1,83$. Der Druck im rechten Ventrikel kann adäquat reduziert werden, die Ratio RVP:AoP liegt vor VP bei 153%, nach VP bei 63%. Trotzdem bleibt ein Restgradient über der Klappe von 50 mmHg bei Entlassung. Nach 61 Monaten wird eine erneute VP durchgeführt, danach ist keine weitere Intervention notwendig. Der echokardiographische Gradient über der Pulmonalklappe bei Kontrolle liegt bei 18 mmHg.

Patient Nr.15, F.M., m., 14.1.1985:

Erste Valvuloplastie im Alter von 5 Tagen. Hierbei kann nur eine Ballon:PV-Ratio von 0,67 erreicht werden, der z-Score der PV betrug $-1,0$. Das Verhältnis RVP:AoP liegt nach VP bei 24%. Bei Entlassung kann ein echokardiographischer Restgradient über der Pulmonalklappe von 52 mmHg bestimmt werden. Er erhält noch drei weitere VPs, die erste 35,8 Monate nach erster VP, die letzte im Alter von 6 Jahren. Bei der letzten Kontrolle liegt der echokardiographische Gradient bei 30 mmHg.

Patient Nr.19, C.Ö., m., 31.10.1990 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 13 Tagen. Hierbei kann eine Ballon:PV-Ratio von 1,40 erreicht werden, der z-Score der PV beträgt $-4,5$. Der Druck im rechten Ventrikel kann adäquat reduziert werden, die Ratio RVP:AoP lag vor VP bei 212%, nach VP bei 82%. Postinterventionell besteht eine dynamische Infundibulumstenose. Die PgE Infusion musste noch über 25 Tage nach VP fortgesetzt werden, der echokardiographische Druckgradient über dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt beträgt bei Entlassung 44 mmHg. Der Patient wurde über 8 Monate mit einem β -Blocker behandelt.

Bei Zunahme des Gradienten erhält er im Alter von 5,5 Jahren eine zweite VP. Bei der letzten Kontrolle liegt der echokardiographisch Druckgradient bei 36 mmHg.

Patient Nr.29, F.S., m., 9.7.1985 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 23 Tagen. Hierbei kann eine Ballon:PV-Ratio von 1,0 erreicht werden, der z-Score der PV betrug $-0,86$. Der Druck im rechten Ventrikel kann

adäquat reduziert werden, das Verhältnis RVP:AoP lag vor VP bei 97%, nach VP bei 40%. Der echokardiographische Druckgradient über der Pulmonalklappe bei Entlassung liegt bei 33 mmHg. Bei Zunahme des Gradienten erfolgt im Alter von 5 Jahren eine zweite Valvuloplastie, im folgenden benötigt er keine weitere Therapie.

Patient Nr.35, A.J-B., m., 19.12.1992:

Erste Valvuloplastie im Alter von 7 Tagen. Hierbei kann nur eine Ballon:PV-Ratio von 0,92 erreicht werden, der z-Score der PV betrug $-2,96$. Der Druck im rechten Ventrikel kann adäquat reduziert werden, das Verhältnis RVP:AoP lag vor VP bei 134%, nach VP bei 63%. Der echokardiographische Druckgradient über der Pulmonalklappe bei Entlassung liegt bei 45 mmHg.

Im Alter von 2 Monaten erfolgte die zweite Valvuloplastie bei Zunahme des Gradienten auf 77 mmHg. Im weiteren benötigt er keine weitere Therapie. Der Druckgradient bei der letzten Kontrolle liegt bei 22 mmHg.

Patient Nr.36, M.H., w., 29.1.1985:

Erste Valvuloplastie im Alter von 3 Tagen. Hierbei kann nur eine Ballon:PV-Ratio von 1,0 erreicht werden, der z-Score der PV betrug $-0,44$. Der Druck im rechten Ventrikel kann adäquat reduziert werden, das Verhältnis RVP:AoP liegt vor VP bei 136%, nach VP bei 56%. Der echokardiographische Druckgradient über der Pulmonalklappe bei Entlassung liegt bei 45 mmHg. Im Alter von 2,2 Jahren erfolgt bei Zunahme des Druckgradienten eine zweite Valvuloplastie. Im weiteren benötigt sie keine weitere Therapie. Der Druckgradient bei der letzten Kontrolle liegt bei 40 mmHg.

6.4.2. 12 Patienten, die operiert wurden

Patient Nr.6, J.P., w., geb.3.6.1999:

Erste Valvuloplastie im Alter von 12 Tagen, die Pulmonalklappe ist dysplastisch bei klinischen Zeichen eines Noonan Syndroms, Ballon:PV-Ratio 1,23, z-Score PV $-2,43$.

Es besteht eine ausgeprägte Hypertrophie des RV mit eingeschränkter Kontraktilität, der Verdacht auf eine Kardiomyopathie wird gestellt. Der Druck im rechten Ventrikel und das Verhältnis RV:AO kann trotz adäquater Ballongröße nicht reduziert werden: die Ratio RVP:AoP beträgt vor VP 149% und nach VP 165%. 15 Tage nach VP erfolgt die Operation mit Erweiterungsplastik des rechtsventrikulären Ausflustraktes mit einem transannulären Patch. Gleichzeitig wird ein bestehender Vorhofseptumdefekt mit Patch verschlossen. Nach komplikationsreichem Verlauf verstirbt die kleine Patientin am 15. postoperativen Tag.

Patient Nr.7, C.R., m., 5.7.1984 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 5 Tagen, Ballon Ballon:PV-Ratio 1,41, der z-Score PV betrug $-1,26$. Der Druck im rechten Ventrikel kann signifikant reduziert werden mit einem RVP:AoP vor VP von 144% und nach VP von 54%. Im Verlauf Entwicklung einer hochgradigen Pulmonalklappeninsuffizienz und Pulmonalklappenersatz nach 12,9 Jahren mit Implantation eines RV-PA Hancockconduits.

Patient Nr. 13, N.H., w., geb. 27.5.1997:

Erste Valvuloplastie im Alter von 11 Tagen, die Pulmonalklappe ist dysplastisch, die Ballon:PV-Ratio beträgt 1,40, z-Score PV $-3,57$. Der Druck im rechten Ventrikel kann signifikant reduziert werden mit einem RVP:AoP vor VP von 276% und nach VP von 69%. Die Lungenperfusion bleibt im postinterventionellen Verlauf duktusabhängig, die PgE-Dauertropfinfusion kann nicht beendet werden.

21 Tage nach VP wird die Operation mit Implantation eines aortopulmonalen Shuntes durchgeführt. Um die Möglichkeit einer Zweikammerkorrektur zu erhalten wurde zusätzlich ein Contegra RV-PA Conduit implantiert. Der antegrade Fluss über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie soll das Wachstum der rechtskardialen Strukturen gewährleisten. Gleichzeitig wird bei schlechter Compliance des rechten Ventrikels der Vorhofseptumdefekt vergrößert. Nach komplikationsreichem Verlauf verstirbt die kleine Patienten am 120. postoperativen Tag.

Patient Nr.16, B.J.,w.,geb. 31.8.1986 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 3 Tagen, die Ballon:PV-Ratio beträgt 1,10, der z-Score der PV $-1,66$. Der Druck im rechten Ventrikel kann signifikant reduziert werden auf einen RVP:AoP nach VP von 81%. Bei hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz wird 10,9 Jahre nach Valvuloplastie eine Trikuspidalklappenplastik durchgeführt. Der echokardiographische Gradient über der Pulmonalklappe beträgt 20 mmHg bei letzter Kontrolle.

Patient Nr.18, M.K., m., 9.3.1984 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 6 Tagen. Die Pulmonalklappe wird als dysplastisch beschrieben. Es kann eine Ballon:PV-Ratio von 1,38 erreicht werden, der z-Score der PV betrug $-1,80$. Bei Entlassung beträgt der Restgradient über der Pulmonalklappe 60 mmHg. Im Alter von 16 Monaten Versuch bei persistierender Reststenose eine zweite VP durchzuführen. Bei ausgeprägter infundibulärer Stenose gelingt es nicht die Klappe zu passieren, am Folgetag erfolgt die operative Kommissurotomie mit zusätzlicher Resektion des Infundibulums.

Patient Nr.21, T.A., m., geb. 6.10.1999 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 9 Tagen, die Ballon:PV-Ratio beträgt 1,23, der z-Score der PV $-2,79$. Der Druck im rechten Ventrikel kann signifikant reduziert werden mit einem RVP:AoP vor VP von 222% und nach VP von 81%. Die Lungenperfusion bleibt bei dynamischer Infundibulumstenose im postinterventionellen Verlauf duktusabhängig, die PgE-Dauertropfinfusion wird fortgesetzt.

39 Tage nach VP wird bei persistierender duktusabhängiger Lungenperfusion ein Stent interventionell in den Ductus arteriosus Botalli implantiert. Bei im Verlauf fortbestehender dynamischer Subpulmonalstenose erhält der kleine Patient eine operative Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit Implantation eines transannulären Patches.

Patient Nr.37, R.U., w., 25.10.1996 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 5 Tagen, die Pulmonalklappe ist dysplastisch, die Ballon:PV-Ratio 1,25, z-Score PV $-0,86$. Der Druck im rechten Ventrikel kann nicht reduziert werden mit einem RVP:AoP vor und nach VP von 96%. Der echokardiographische Gradient bei Entlassung beträgt 80 mmHg. Im Alter von 5 Monaten wird eine operative Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit Implantation eines transannulären Patches durchgeführt.

Patient Nr.42, S.K., m., geb. 7.6.1999 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 3 Tagen, der rechte Ventrikel wird als grenzwertig klein beschrieben, der z-Score der TV lag bei $-3,84$. Die Ballon:Ballon:PV-Ratio betrug $1,60$, der z-Score der PV $-4,77$.

Der Druck im rechten Ventrikel kann signifikant reduziert werden mit einem RVP:AoP vor VP von 129% und nach VP von 60% . Die Lungenperfusion bleibt im postinterventionellen Verlauf duktusabhängig. Die PgE-Dauertropfinfusion wird über 19 Tage fortgesetzt, dann wird ein modifizierter Blalock-Taussig-Shunt implantiert. Bei den grenzwertigen rechtskardialen Strukturen stand bei Abschluss der Datenerhebung noch nicht fest, ob eine Zweikammerkorrektur möglich sein wird. Eine interventionelle Okklusion von Shunt und Vorhoflücke ist zur Klärung dieser Frage geplant.

Patient Nr.44, S.C., m., geb. 8.8.1998 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 4 Tagen, der rechte Ventrikel wird als hypoplastisch beschrieben, der z-Score der TV lag bei $-6,92$, der z-Score der PV betrug $-6,08$. Es gelingt nicht einen adäquaten Ballonkatheter über der Pulmonalklappe zu platzieren.

Im Alter von 25 Tagen wird ein aortopulmonaler Shunt implantiert, die PgE-Dauertropfinfusion bis zur Operation fortgeführt. Um die Möglichkeit einer Zweikammerkorrektur zu erhalten, wird im Alter von 4 Monaten der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt plastisch erweitert. Der antegrade Fluss über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie soll ein Wachstum der rechtskardialen Strukturen gewährleisten. Gleichzeitig wird der Shunt erneuert. Nach weiteren 12 Monaten erhält der Patient bei weiterhin hypoplastischem rechten Ventrikel eine sogenannte eineinhalb Korrektur mit Anlage einer partiellen cavopulmonalen Anastomose und Resektion des aortopulmonalen Shuntes.

Patient Nr. 45, A.D., m., geb. 26.1.1982:

Erste Valvuloplastie im Alter von 3 Tagen nicht erfolgreich. Es gelingt nur einen sehr kleinen Ballonkatheter über der Klappe zu platzieren mit einer Ballon:PV-Ratio von $0,25$, der z-Score PV betrug $-0,44$. Der Patient erhält noch am selben Tag eine operative Sprengung der Pulmonalklappe nach Brock.

Patient Nr. 46, S.M., w., geb. 30.5.1986:

Erste Valvuloplastie im Alter von 5 Tagen ist nicht erfolgreich. Es gelingt nicht einen Ballonkatheter über der Pulmonalklappe zu platzieren. Der z-Score PV betrug $-0,55$. Der Patient erhält 3 Tage später eine operative Sprengung der Pulmonalklappe nach Brock

Patient Nr. 49, D.B., m., geb. 23.10.1988 :

Erste Valvuloplastie im Alter von 12 Tagen nicht erfolgreich. Es gelang nur einen sehr kleinen Ballonkatheter über der Pulmonalklappe zu platzieren mit einer Ballon:PV-Ratio von $0,56$, der z-Score PV $-2,31$. Der Patient erhält 7 Tage später eine operative Sprengung der Pulmonalklappe nach Brock.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbot ME. Atlas of Congenital Cardiac Disease. New York: American heart association, 1936.
2. Adams FH, Veasy LG, Jorgens J, Diehl A, LaBree JW, Shapiro MJ, Dwan PF. „Congenital valvular pulmonary stenosis with or without interatrial communication: physiologic studies as diagnostic aids. Journal of Pediatrics 1951; 38:431-438
3. Berman Jr W, Fripp RR, Raisher BD, Yabek SM. “Significant pulmonary valve incompetence following oversize balloon pulmonary valveplasty in small infants: a long term follow up study.” Cathet Cardiovasc Intervent, 1999; 48:61-65
4. Bianchi T, Locatelli G, Vanini V, Parenzan L, Alfieri O, Branchini B, Tiraboschi R. “Correzione chirurgica della stenosi serata e atresia valvolare polmonare nel primo anno di vita.” Ateneo Parmense (Acta Biomed) 42:3;1971
5. Blalock A, Kieffer RF Jr, „Valvulotomy for the relief of congenital valvular pulmonary stenosis with intact ventricular septum. Report of nineteen operations by the Brock method.“ Ann Surg 132:496;1950
6. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. “Pulmonary regurgitation: not a benign lesion.” Eur Heart J, 2005;26:433-39
7. Brock RC: “Pulmonary valvulotomy for the relief of congenital pulmoanry stenosis“ Br Med J 1:1121;1948
8. Brock RC. Surgical treatment of pulmonic stenosis. Br Heart J 1961;23:337-343
9. Bull C, Kostelka M, Sorensen, Deleval M. “Outcome meassures for the neonatal management of pulmonary atresia with intact ventriculatr septum.” Ann Thorac Surg 38:458;1994

10. Campbell M. "Simple pulmonary stenosis; pulmonary valvular stenosis with a closed ventricular septum." *Br Heart J* 1954;16: 273
11. Caspi J, Coles JG, Benson LN, Freedom RM, Burrows PE, Smallhorn JF, Trusler GA, Williams WG. "Management of neonatal critical pulmonic stenosis in the balloon valvotomy era." *Ann Thorac Surg* 1990;49:273-278
12. Coles JG, Freedom RM, Olley PM, Coceani F, Williams WG, Trusler GA. "Surgical management of critical pulmonary stenosis in the neonate" *Ann Thorac Surg* 1984;38:458
13. Colli PM, Perry SB, Lock JE, Keane JF. "Balloon dilatation of critical valvar stenosis in the first month of life." *Cathet cardiovasc Diagn* 34:23-28; 1995
14. Davalouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC, Smith GC, Tat T, Pennel DJ, Glatzoulis MA. "Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging : detrimental role of right ventricular outflow aneuysmas or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction". *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2044-52
15. Danielson GK, Hoffman JIE, Rudolph AM. "Serial studies of pulmonary stenosis in infancy and childhood." *Br Heart J* 37:808;1975
16. Daubenay PEF, Blackstone EH, Weintraub RG, Slavik Z, Scanlon J, Webber SA. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young* 1999;9:402-410
17. Driscoll DJ, Wolfe RR, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Weidman WH. "Cardiorespiratory responses to exercise of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis and ventricular septal defect." *Circulation(Suppl I)* 87:1103-1113;1993
18. Edwards JE "Congenital malformations of the heart and great vessels" In Gould SE ed. "Pathology of the Heart", Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1960: p317-335

19. Elliot LP, Adams P, Neutze JM. "Medical manipulation of the ductus arteriosus." *Lancet* 1975;I:140.
20. Fabricius J. "Isolated pulmonary stenosis." Munksgaard, Copenhagen, 1959
21. Fedderly RT, Lloyd TR, Mendelsohn AM, Beekman RH. „Determinants of successful balloon valvotomy in in infants with critical stenosis or atresia of pulmonary valve in newborns." *J Am Coll Cardiol* 1995;25:460-465
22. Freed MD, Rosenthal A, Bernhard WF, Litwin SB, Nadas AS. "Critical pulmonary stenosis with a diminutive right ventricle in neonates." *Circulation* 48:875;1973
23. Freed MD, Heymann MA, Lewis AB, Reischer S, Kensey RC. "Prostaglandin E1 in infants with ductus-dependent cyanotic congenital heart disease." *Circulation* 64:899; 1981
24. Freedom RM, Benson L. "pulmonary stenosis" in "The natural and modified history of congenital heart disease" by Robert M Freedom et al 1st edition Futura 2004; ch 13A: p.116
25. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. "Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death." *Circulation* 1996;92:231-37
26. Gersony WM, Bernhard WF, Nadas AS, Gross RE. "Diagnosis and surgical treatment of infants with critical pulmonary outflow obstruction." *Circulation* 35:765;1967
27. Gildein HP, Kleinhert S, Goh TH, Wilkinson JL. "Treatment of critical pulmonary valve stenosis by balloon dilatation in the neonate." *Am Heart J*;1996;131:1007-11
28. Gomez-Engler HE, Grunkemeier GL, Starr A. "Critical pulmonary valve stenosis with intact ventricular septum." *Thorac Cardiovasc Surg* 27:160;1979

29. Gorlin R, Gorlin SG. "Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts." *Am Heart J* 41:1-20;1951
30. Gournay V, Piéchaud J-F, Delogu A, Sdi D, Kachaner J. "Balloon valvotomy for critical stenosis or atresia of pulmonary valve in newborns." *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1725-31
31. Griffith BP, Hardesty RI, Siewers RD, Lerberg DB, Ferson PF, Bahnson HT. "Pulmonary valvotomy alone for pulmonary stenosis: Results in children with and without muscular infundibular hypertrophy." *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:577;1982
32. Grüntzig A, Hopff H. „Perkutane Rekanalisation chronisch arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter: Modifikation der Dotter-Technik.“ *Deutsch Med Wochenschr.* 1974;99:2502-05
33. Grüntzig A, Schneider HJ. "The percutaneous dilatation of chronic coronary stenosis-experiments and morphology." *Schweiz Med Wochenschr.* 1977;107:1588
34. Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. "Second Natural History Study of Congenital Heart Defects: results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis." *Circulation* 87(suppl1):28-37;1993
35. Hoffman JL, Kaplan S "The incidence of congenital heart disease." *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890-1900
36. Ikkos D, Johnsson B, Linderholm H. "Effect of exercise in pulmonary stenosis with intact ventricular septum." *Br Heart J* 28:316-325;1966
37. Jefferey RF, Moller JH, Amplatz K „ The dysplastic pulmonary valve: a new roentgenographic entity“ *Am J Roentgen* 1972; 114:322-334

38. Johnson AM. "Hypertrophic infundibular stenosis complicating simple pulmonary valve stenosis." *Br Heart J* 21:429;1959

39. Johnson GL. Pulmonary valve stenosis. In: JH Moller, ed. *Surgery of Congenital Heart disease. Pediatric Cardiac Care Consortium. Perspectives in Pediatric cardiology*, Vol. 6 Armonk, NY:Futura,1998:165-78

40. Kan JS, White RI, Mitchell SE, Gardner TJ. "Percutaneous balloon valvuloplasty:a new method for treating congenital pulmonary valve stenosis." *N Engl J Med* 307:540-542;1982

41. Kan JS, White RI Jr, Mitchell SE, Anderson JH, Gardner TJ. "Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis." *Circulation* 69:554-560;1984

42. Keith JD. In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P. "Heart disease in infancy and childhood" 3rd ed. New York, Macmillan 1978:3-13

43. Kirklin JW, Barrat-Boyes GB (eds). *Cardiac Surgery*, 2nd ed. „Pulmonary stenosis with intact ventricular septum." Churchill-Livingston, Edinburgh, 1993, ch 24: 821-841

44. Kirklin JW, Barrat-Boyes GB (eds). *Cardiac Surgery* 2nd ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1993,ch. 1, appendix 1B: 30-55.

45. Kirklin JW, Connolly DC, Ellis FE Jr, Edwards JE, Woods EH „Problems in the diagnosis and surgical treatment of pulmonary stenosis with intact ventricular septum" *Circulation* 8:849, 1953

46. Koretzky ED, Moller JH, Korn ME, Schwartz CJ, Edwards JE „Congenital pulmonary stenosis resulting from dysplasia of valve" *Circulation* 40: 43; 1969

47. Kreutzer C, Mayorquim RC, Kreutzer GO, Conejeros W, Roman MI, Vazquez H, Schlichter AJ, Kreutzer EA. "Experience with one and a half ventricle repair." *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:662-668
48. Kveselis DA, Rocchini AP, Snider AR, Rosenthal A, Crowley D, Dick M. "Results of balloon valvuloplasty in the treatment of congenital valvar pulmonary stenosis in children." *Am J Cardiol* 65:527-532;1985
49. Ladusans EJ, Qureshi SA, Parsons JM, Arab S, Baker EJ, Tynan M. "Balloon dilation of critical stenosis of the pulmonary valve." *Brit Heart J* 63:362-367;1990
50. Laneve S, Uescu CT, Taguchi JT. "Isolated pulmonary valvular regurgitation." *Am J Med Sci* 1962; 244:446
51. Lange PE, Omnasch DGW, Heintzen PH. „Valvular pulmonary stenosis: natural history and right ventricular function." In: *Pediatric cardiology. Proceedings of the Second World Congress.* Springer, New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo, 1986: p395
52. Levine OR, Blumenthal S. "Pulmonic stenosis." *Circulation* 31-32(suppl.III):III-33,1965
53. Lewis AB, Freed MD, Heymann MA, Roehl SL, Kensey RC. "Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease"; *Circulation* 64:893; 1981
54. Linde LM, Turner SW, Sparkes RS „Pulmonary valvular dysplasia. A cardiofacial syndrome" *Br Heart J* 1973;35:301-315
55. Litwin SB, Williams WH, Freed MD, Bernhard WF. "Critical pulmonary stenosis in infants: a surgical emergency." *Surgery* 1073;74:880-6
56. Lucker RV Jr, Vogel JHK, Blount SG Jr. "Regression of valvular pulmonary stenosis." *Br Heart J* 32:779-784;1970

57. Miller CAH. "Balloon valvuloplasty and angioplasty in congenital heart disease." *Brit Heart J* 55:285-299;1985
58. Milo S, Yellin A, Smolinsky A, Blieden LC, Neufeld HN, Goor DA. "Closed pulmonary valvotomy in infants under 6 months of age: report of 14 consecutive cases without mortality." *Thorax* 35:814;1980
59. Mitchel MC, Korones SB, Berendes HW. „Congenital Heart diseases in 56,109 births. Incidence and natural history." *Circulation* 43:323;1971
60. Mody MR "The natural History of uncomplicated valvular pulmonic stenosis." *Am Heart J* 90:317-323;1975
61. Mohr R, Milo S, Smolinski A, Goor D. "Right ventricular pressur drop 24 hours after open heart surgery for isolated pulmonary valve stenosis: the phenomenon and its surgical implication." *Circulation* 64(Suppl IV):127;1981
62. Moller I, Wennevold A, Lyngborg KE. "The natural history of pulmonary stenosis." *Cardiology* 58:193;1973
63. Morgagni, JB. "De Sedibus et Causis Morborum" Venice. Remondini Vol 1, 1761: p154
64. Moulart AJ, Buis-Liem TN, Geldoff WC, Rohmer J. "The postvalvotomy propranolol test to determine the reversibility of the residual gradient in pulmonary stenosis." *J Thorac Cardiovasc Surg* 71:865-878;1981
65. Nadas AS, Fyler DC. "Pediatric Cardiology 3rd ed." Philadelphia: WB Saunders, 1972:p551
66. Neutze JM, Starling MB, Elliot RB, Barrot-Boyes BG. "Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy with E-type prostaglandins." *Circulation* 55:238;1977

67. Nugent EW, Freedom RM, Nora JJ, Ellison RC, Rowe RD, Nadas AS. "Clinical course in pulmonary stenosis, aortic stenosis and ventricular septal defect: clinical course and indirect assessment. Report from the joint study on the natural history of congenital heart defects." *Circulation (Suppl I)* 56:38;1977
68. Olley PM, Coceani F, Bodach E. "E-type prostaglandins. A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations." *Circulation* 1976;53:728-731
69. Poon LK, Menahem S. "Pulmonary regurgitation after percutaneous balloon valvoplasty for isolated valvar stenosis in childhood." *Cardiol Young*, 2003 Oct;13(5):444-50
70. Radtke W, Keane JF, Fellows KE, Lang P, Lock JE. "Percutaneous balloon valvotomy of congenital pulmonary stenosis using oversized balloons." *J Am Coll Cardiol* 8:909-915;1986
71. Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M, Lange PE. "Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair." *Heart* 2000 Oct;84:416-420
72. Rao PS „Influence of balloon size on short-term and long-term results of balloon pulmonary valvuloplasty" *Tex Heart Inst J* 14:57-61;1987
73. Reid JM, Coleman EN, Stevenson JG, Inall JA, Doig WB „Longterm results of surgical treatment for pulmonary valve stenosis" *Arch Dis Child* 51:79-92;1976
74. Ring JC, Kulik TJ, Burke BA, Kock JE „Morphologic changes induced by dilation of the pulmonary valve anulus with overlarge balloons in normal newborn lambs" *Am J Cardiol* 55:210-214;1985
75. Rocchini AP, Kveselis DA, Crowley D, Dick M, Rosenthal A „Percutaneous balloon valvuloplasty for treatment of congenital pulmonary valve stenosis in children" *J Am Coll Cardiol* 3:1005-1012;1984

76. Rocchini AP, Emmanouilidis GC. Part E, Right ventricular and Pulmonary outflow abnormalities, Chapter 63 "Pulmonary stenosis", In: Moss and Adams "Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents : Including the Fetus and Young Adult" Lippincott Williams & Wilkins; 6th ed., 2001: p 930-962
77. Rodbard S, Ikeda K, Montes M. "Mechanism of poststenotic dilatation" *Circulation* 1963; 28:791
78. Rowlatt UF, Rimoldi HJA, Lev M. "The quantitative anatomy of the normal child's heart." *Pediatr Clin North Am* 1963;10:499-588
79. Rudolph AM, *Congenital Diseases of the Heart Futura*, 2001; chapter 14: p.553
80. Rudolph AM, *Congenital Diseases of the Heart Futura*, 2001; chapter 14: p.555
81. Rudolph AM, *Congenital Diseases of the Heart Futura*, 2001; chapter 14: p.567
82. Rudolph AM, *Congenital Diseases of the Heart Futura*, 2001; chapter 14: p.571
83. Rudolph AM, *Congenital Diseases of the Heart Futura*, 2001; chapter 14: p.578
84. Sellors TH. "The surgery of pulmonary stenosis." *Lancet* 1:988;1948
85. Selzer A, Carnes WH, Noble CA, Higgins WH, Holmes RC " Syndrome of pulmonary stenosis with patent foramen ovale" *Am J Med* 1949; 6:3
86. Semb BHK, Tjønne land S, Stake G, Aabyholm G. "Balloon valvulotomy of congenital pulmonary valve stenosis with tricuspid insufficiency." *Cardiovasc Radiol* 2:239-241;1979
87. Shimazaki Y, Blackstone EH, Kirklin JW. "The natural history of isolated congenital pulmonary valve incompetence: surgical implications." *Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 32:257-259

88. Smolinsky A, Arav R, Hegesh J, Lusky A, Goor DA. "Surgical closed pulmonary valvotomy for critical pulmonary stenosis: implications for the balloon valvoplasty era." *Thorax* 1992;47:179-183
89. Stanger P, Cassidy SC, Girod DA, Kann JS, Lababidi Z, Shapiro SR. "Balloon pulmonary valvuloplasty: results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry." *Am J Cardiol* 65:775-783;1990
90. Tabatabaei H, Boutin C, Nykanen DG, Freedom RM, Benson LN „Morphologic and hemodynamic consequences after percutaneous balloon valvotomy for neonatal pulmonary stenosis. Medium-term follow up." *J Am Coll Cardiol* 27:473-475;1996
91. Talsma M, Witsenburg M, Rohmer J, Hess J. "Determinants for outcome of balloon valvuloplasty for severe pulmonary stenosis in newborns and infants up to six months of age." *Am J Cardiol* 1993;71:1246-1248
92. Teixeira OHP, Carpenter B, MacMurray SB, Vlad P. "Long-term prostaglandin E₁ therapy in congenital heart disease." *J Am Coll Cardiol* 1984;3:838-843
93. Taussig HB. „Congenital malformations of the heart 2nd ed." Cambridge Massachusettes, The Commonwealth Fund, Harvard University Press,1960:588-603
94. Tynan M, Baker EJ, Rohmer, Jones EDH, Reidy JF, Joseph MC, Ottenkamp J.. "Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty." *Brit Heart J* 53:520-536;1985
95. Vancini M Roberts KD, Silove ED, Singh ED „Surgical treatment of congenital pulmonary stenosis due to dysplastic leaflets and small valve annulus" *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:464-469;1980
96. Watkins LJ, Donahoo JS, Harrington D, Haller JA Jr, Neill CA „Surgical management of congenital pulmonary valve dysplasia." *Ann Thorac Surg* 24:498-510;1977

97. Wennevold A, Jacobsen JR. "Natural history of valvular pulmonary stenosis in children below the age of two years: long term follow up with serial heart catheterizations." *Eur J Cardiol* 8:371-388;1978
98. Zeevi B, Keane JF, Fellows KE, Lock JE. "Balloon dilation of critical pulmonary stenosis in the first week of life." *J Am Coll Cardiol* 1988;11:821-824
99. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman N. "Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography." *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Laterale Projektion Kontrastmittelinjektion in den rechten Ventrikel	Seite 21
Abb. 2:	Herzkatheterschema	Seite 21
Abb. 3:	Einfangen des Interventionskatheters	Seite 22
Abb. 4:	Gefüllter Interventionsballon über der Pulmonalklappe mit leichter Taillierung	Seite 22
Abb. 5:	RVP:AoP vor und nach Ballonvalvuloplastie	Seite 24
Abb. 6:	Gradient RV/PA vor und nach Ballonvalvuloplastie	Seite 25
Abb. 7:	Verlauf Gradient RV/PA vor Valvuloplastie bis zur Kontrolle	Seite 32
Abb. 8:	Postinterventioneller Verlauf der Pulmonalklappeninsuffizienz	Seite 33
Abb.9:	Vergleich TI vor Intervention und bei Kontrolle	Seite 34
Abb. 10:	Verlauf aller Patienten im Flowchart	Seite 36
Abb. 11:	Kaplan Meier-Kurve: Freiheit von einem zweiten Eingriff	Seite 38

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung in Schweregrade der valvulären Pulmonalstenose	Seite 8
Tabelle 2:	Somatische Daten	Seite 12
Tabelle 3:	RVP:AoP	Seite 25
Tabelle 4:	Ballon:PV-Ratio	Seite 26
Tabelle 5:	Dimensionen der Pulmonalklappe: alle Patienten	Seite 27
Tabelle 6:	Dimensionen der Pulmonalklappe: Patienten, die nur mit einer Valvuloplastie behandelt wurden	Seite 27
Tabelle 7:	Dimensionen der Pulmonalklappe: Patienten, die einen zweiten Eingriff benötigten (Re-VP/OP)	Seite 27
Tabelle 8:	Diameter der Trikuspidalklappe bei allen Patienten	Seite 28
Tabelle 9:	Patienten mit PgE-Dauertropfinfusion	Seite 30
Tabelle 10:	Verlauf Gradient RV/PA	Seite 31
Tabelle 11:	Allgemeine Patientendaten	Seite 51
Tabelle 12:	Patientendaten Valvuloplastie	Seite 52
Tabelle 13:	Patientendaten Kontrolluntersuchung	Seite 53...

10. Lebenslauf

Name: Steffen Kallsen

Geburtsdatum: 12.08.1967

Geburtsort: Hamburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Konfession: ev.-luth.

Eltern: Karin Kallsen geb. Lesser 22.05.1944, verstorben 01.11.1999
Jürgen Kallsen geb. 29.05.1939

Schulbildung: 1973-1977: Grundschule Haidacker/Hamburg
1977-1986: Gymnasium Dörpsweg/Hamburg
1986: Abitur

Zivildienst: März 1987-Nov. 1988: Krankenhaus Alten Eichen/Hamburg

Studium: 1986-1987/1988-1991/1993-1997 Universität Hamburg
1997-1997: Praktisches Jahr an der LMU München
1990: Physikum
1993: Erstes Staatsexamen
1997: Zweites Staatsexamen
1998: Drittes Staatsexamen

Famulaturen: 1991: Famulaturen in Chirurgie/Allgemeinmedizin in Hamburg
1992: Famulatursemester Pädiatrie Sana-Klinik, Bergen/Rügen

Praktisches Jahr: Kinderchirurgie im Hauner'schen Kinderspital/LMU München
Kinderheilkunde im Hauner'schen Kinderspital/LMU München
Kardiologie in Klinikum Großhadern/LMU München

Arzt im Praktikum: Dez. 1998-Mai 2000: Kinderkardiologie/Deutsches Herzzentrum
an der TU München

Assistenzarztzeit: Juni 2000-Okt. 2000: Kinderkardiologie/Deutsches Herzzentrum
an der TU München
Okt. 2000- März 2005: Pädiatrie/Neonatologie in Kinderklinik
St. Marien/Landshut
Seit April 2005: Kinderkardiologie/Deutsches Herzzentrum an
der TU München

Facharzt: Februar 2006: Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin